Aus der 3. Chirurgischen Universitäts-Klinik im Städt. Robert-Koch-Krankenhaus, Berlin
Direktor: Professor Dr. Wilhelm Baetzner

Beitrag zur Klinik, Aetiologie und Behandlung der Panmyelophthise

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

EWALD AUSMEIER
aus Westerode

Tag der Promotion: 28. Mai 1937

Hamburg 1937

M 125

Dekan: Professor Dr. Siebeck

Gutachter: Professor Dr. Baetzner

Mitgutachter: i. V. Professor Dr. Rostock

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

DRUCK: A. PREILIPPER, WERKE UND DISSERTATIONEN / HAMBURG 11

Bei allen Formen einer schweren Anämie reagiert der Organismus zuerst mit einer Hyperfunktion der blutbildenden Organe und dann mit einer Knochenmarksmetaplasie, die in einer Umwandlung des gelben Markes der röhrenförmigen Knochen in rotes besteht.

Neben den bekannten Kennzeichen der Anämie sind stets Symptome der Blutregeneration vorhanden. Unreife Formen werden in den Blutkreislauf ausgeschwemmt, es erscheinen dann Megaloblasten, Megalozyten, Normoblasten, basophil färbbare rote Blutkörperchen, Polychromasie und eine bedeutende Vermehrung der Leukozyten.

Im Jahre 1888 hat nun Ehrlich zum erstenmal einen Fall einer schweren Anämie beschrieben, wo die Blutuntersuchung kein einziges dieser Zeichen einer Regeneration aufwies, weder Megaloblasten, noch Megalozyten, noch Normoblasten und keine Leukozytose. Die Zahl der weißen Blutkörperchen betrug 2000, wovon etwa 80% Lymphozyten waren. Diese Krankheit, die Ehrlich unter dem Namen „aplastische Anämie" in die Klinik einführte, besteht aus folgendem Symptomenkomplex: Schwere oder schwerste Anämie mit Verminderung der Erythrozyten und des Hämoglobins bis aufs äußerste, Färbeindex verkleinert, bedeutende Leukopenie mit relativ hochgradiger Lymphozytose, vollständiges Fehlen von Regenerationsformen im Kreislauf, zudem eine ausgesprochene Tendenz zu Spontanblutungen.

Zu dieser ersten Beschreibung wurden im Laufe der Zeit zahlreiche andere hinzugefügt. Autoren wie Pappenheim, Herz, Hirschfeld, Türk, Aubertin u. a. beschrieben, wenn auch unter anderer Nomenklatur — wie aregenerative Anämie oder asthenische oder paralytische Anämie — ähnliche Fälle, und es herrschte fast Übereinstimmung sowohl im Symptomenkomplex der Krankheit als auch bezüglich der Ätiologie, daß nämlich das Krankheitsbild in einer Alteration des blutbereitenden Knochenmarkes besteht. Auch betreffs der Pathogenese führte die Mehrzahl der Autoren die ausbleibende Reaktion des Knochenmarkes auf die Unfähigkeit desselben infolge anatomischer und funktioneller Erschöpfung zurück. Also die Grundursache der Krankheit — Hämorrhagie, Noxen, Gifte, Sepsis u. a. mehr — wirken direkt und sofort, indem sie eine Anämie verursachen. Die blutbereitenden Organe, das Knochenmark, beantworten zunächst diesen Bedarf der Blutregeneration, werden aber nachher, sei es

infolge einer für sie zu starken oder zu andauernden Nachfrage, ermüdet, erschöpft und gelähmt. Diese Ansicht, die u. a. Türk, Herz, Pappenheim und Nägeli verfochten, erhielt sich, wenn sie auch manchmal angegriffen wurde, bis vor kurzem aufrecht.

Nach genauem Studium des pathologisch-anatomischen Bildes des Knochenmarkes und gestützt auf die zahlreiche Kasuistik trat E. Frank mit der Behauptung hervor, daß die klassische Auffassung der aplastischen Anämie geändert werden müßte. „Das Knochenmark ist nicht infolge übermäßiger Beanspruchung erschöpft, sondern der Grund dieser Erkrankung liegt in der Zerstörung des Knochenmarkes durch gewisse Toxine, was zur Folge eine absolute Hemmung der Blutbildung in den platten Knochen hat. Falls im ganzen System etwas erschöpft wäre, so wäre es gerade das Blut, dessen geformte Elemente sich entweder allmählich infolge der normalen physiologischen Inanspruchnahme vermindern oder mit einem Male aus dem Kreislauf infolge der andauernden Blutungen verschwinden, ohne daß in diesem Falle die Reserven, die der toxische Prozeß zerstört hatte, eingreifen könnten." Wenn wir eine derartige Auffassung annehmen, so hat der Name „Anaemia aplastica" keine Existenzberechtigung mehr. Es handelt sich also nicht mehr um eine aregenerative Anämie im Sinne von Herz und Hirschfeld oder um eine asthenische oder paralytische im Sinne von Pappenheim oder Ehrlich, sondern um eine wahre primäre Myelotoxikose. Frank führte wegen dieser Erkenntnis nach dem führenden klinischen und hämatologischen Symptom die Bezeichnung „Aleukia haemorrhagica" ein. Aleukie im Gegensatz zu Alymphie soll besagen, daß alle farblosen myeloischen Elemente im Blutplättchen, Polynukleäre, Eosinophile, und vor allem im Mark selbst, Megakariozyten, Myeloblasten, Myelozyten, hämoglobinfreie Vorstufen, der Vernichtung anheim fallen.

Die Aleukia hämorrhagica ist eine seltene, vom Standpunkt der allgemeinen Pathologie aber außerordentlich ernste Erkrankung. Sie wird von solchen in die Augen fallenden spezifischen Symptomen begleitet, daß eine richtige Diagnose meistens zu stellen ist. In einigen Fällen setzt die Krankheit akut ein, ohne sich vorher durch irgendwelche Symptome anzukündigen; meistens aber klagen die Kranken über zunehmende Schwäche, rasche Ermüdung, Atemnot, Schwindel, Herzklopfen und Appetitlosigkeit. Gleichzeitig mit diesen Erscheinungen beobachten die Kranken Blutungen des Zahnfleisches und Nasenbluten, Frauen ebenfalls noch Störung der Menstruation. Die Kranken wenden sich selten an den Arzt, erst dann gewöhnlich, wenn die Hämorrhagie drohend wird. Nach den Untersuchungen Franks in den klassischen Fällen der Aleukie tritt starker Blutverlust, der durch nichts zu stillen ist, ein, wenn die Zahl der Erythrozyten bis zur Hälfte der Norm fällt, worauf sich rasch eine akute Anämie entwickelt.

Die Hämorrhagie ist die zwangsmäßige Folge der starken Verminderung einer dritten bedeutenden Gruppe der Formelemente des Blutes, der seit Ehrlichs Beschreibung der ersten „aplastischen

Anämie“ nicht die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt wurde, nämlich der Thrombozyten. Obwohl man sich über die Bedeutung dieser Elemente klar war, bestanden aber bezüglich ihrer Abstammung viele Hypothesen. So kam es, obgleich die Thrombozyten und ihr Verhalten die Aufmerksamkeit vieler Kliniker und Pathologen fesselten, und obgleich die Forscher sich bemühten, besonders bei hämorrhagischen Diathesen, wie Purpura, Skorbut usw., ihr genaues Verhalten zu untersuchen, daß die Blutplättchen ein dunkles und unvollständiges Element im hämatologischen Bilde gerade jener Krankheit blieben, wo neuere Studien ihre allergrößte Bedeutung aufdecken. Wright hat das große Verdienst, die direkte Abstammung der Thrombozyten von den Megakariozyten des Knochenmarkes festgestellt zu haben. Durch diese Entdeckung Wrights kam ein Lichtstrahl in die bislang dunkle Pathogenese vieler Krankheiten mit hämorrhagischer Diathese. Nach ihm erscheint das Knochenmark als hämopoetische Werkstätte, in der beim Erwachsenen die normale Produktion der drei geformten Elemente des Blutes, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, stattfindet. Je nach Nachfrage treten diese korpuskulären Elemente ins Blut über, welches somit einen genauen Spiegel der Tätigkeit des Marks darstellt. Die Erythrozyten-, Granulozyten-, Thrombozytenserie, jede einzelne ist genügend differenziert. Jede Blutserie für sich allein und unabhängig von der Nachbargruppe kann sowohl den Einfluß derjenigen Reize, die ihre Aktivität vermehren, als auch den Effekt schädlicher Ursachen, die ihre Funktion vermindern oder vernichten, verspüren. Im ersten Falle spricht man von Polyzytämie, myeloischer Leukämie, Thrombozytophilie, im zweiten Falle von Erythroaplasie, Agranulozytose und Thrombopenie.

In der Praxis sind diese Bilder natürlich nicht so genau differenziert. Die Alteration einer Gruppe überträgt sich mehr oder weniger schnell und intensiv auf die Funktion der anderen. Jedoch gibt es heute ziemlich gute klinische Bilder, wo das pathologische Agens — Gift, Toxin — sich scheinbar in fast elektiver Weise an eine dieser Gruppen fixiert und die anderen vollständig oder fast vollständig intakt läßt. So z. B. wäre die essentielle Thrombopenie nichts anderes als eine Megakaryotoxikose. Greift aber das pathologische Agens sämtliche Zellgruppen des Blutes im Mark an, dann haben wir eine Myelotoxikose oder Panmyelophthise, d. h. einen Schwund aller Elemente des Blutes.

Das Blutbild ist dasjenige einer Anämie mit vollständigem Fehlen der regenerativen Formen. Oft fällt die Zahl der roten Blutkörperchen unter eine Million, das Hämoglobin weist niedrigste Werte auf. Die Menge der Leukozyten fällt ebenfalls ab bis 3000 und weniger, wobei die Zahl der kleinen Lymphozyten bis zu 70% steigt. Neue, jugendliche Formen trifft man fast gar nicht. Die Zahl der Thrombozyten fällt katastrophisch, mitunter bis zu 10 000. Die vorherrschenden Symptome der „Aleukia haemorrhagica“ nach Frank sind folgende:

1. scharf fortschreitende Anämie mit eigenartigem Blutbild,
2. unstillbare Blutung,
3. nekrotisierende lokale Schleimhautentzündung mit nachfolgender Sepsis.

Oftmals stelle man falsche Diagnosen, weil die Autoren die einzelnen Symptome als Erkrankungsgrund annahmen und die Zerstörung des Knochenmarkes als Folge der progressiven Anämie, des andauernden Blutverlustes oder der Sepsis angesehen wurde. Türk und Helly z. B. beschrieben als erste die Sepsis bei der genannten Erkrankung und wiesen darauf hin, daß die Zerstörung des Knochenmarkes eine Folge des septischen Prozesses wäre. Nägeli vertritt die Ansicht, daß die aplastische Anämie als besondere Form jeder beliebigen schweren Anämie, insbesondere der Perniciosa, betrachtet werden kann. Hirschfeld führt einen Fall von Aleukia an, den er als Übergangsform der Perniciosa ansieht.

Die Ätiologie der Aleukia haemorrhagica ist noch nicht in ihrem letzten Ausmaße völlig klar gestellt. Einigen Forschern gelang es experimentell ein typisches Bild aplastischen Knochenmarkes bei Tieren hervorzurufen mittels Einführung entsprechender chemischer Substanzen. Blumenthal und Morawitz beobachteten Aplasie des Knochenmarkes nach wiederholtem Blutabzapfen bei Kaninchen. Nach Einführung unter die Haut des abdominal typhösen Toxins erreichte Hirschfeld ein typisches Bild aplastischer Anämie. Benzolinjektionen bei Tieren vernichten vollständig das Myelongewebe des Knochenmarkes; zuerst verschwinden die Megakaryozyten, worauf Thrombopenie erfolgt, alsdann wird das leukoplastische Gewebe angegriffen, wonach Leukopenie eintritt, und endlich wird das erythroplastische Gewebe des Knochenmarkes vollständig zerstört. Bei Gummifabrikarbeitern, die unter Benzoldämpfen arbeiteten, beobachtete Selling eine der aplastischen Anämie gleichkommende Erkrankungsform. Dauernde Behandlung mit Röntgenstrahlen kann ebenfalls Aleukie hervorrufen, wie die klassische Schilderung von Gavazani und Minelli über den Röntgenologen Tiraboschi zeigt. Daraus folgt, daß Benzol, benzolhaltige Verbindungen, Röntgenstrahlen und dergleichen äußere Einwirkungen, die in Verbindung mit der Erkrankung des Patienten stehen, als ätiologisches Moment der Aleukia hämorrhagica angenommen werden können. Aber es gibt auch andere Fälle von Aleukia mit allen dazugehörigen Symptomen, wo sich absolut keine sichtbaren Ursachen feststellen lassen. Diese kryptogenetische Aleukia ist eine rasch fortschreitende Erkrankung, deren Grund wir nicht kennen, und wir kennen auch kein Mittel zu ihrer Bekämpfung. Als günstige Veranlagung zu dieser Erkrankung weist Türk auf konstitutionelle Minderwertigkeit des lymphatischen Apparates hin. Wenn solche konstitutionelle Anlage vorhanden ist, genügt eine geringe Intoxikation, um schwere Zerstörungen des Knochenmarkes hervorzurufen, während dieselbe Dosis bei gesundem Organismus absolut unschädlich ist. Fraglos spielt die konstitutionelle Veranlagung eine bedeutende Rolle, wobei man nicht nur die äußeren Formen, sondern

das harmonische Zusammenwirken der Hormone der inneren Sekretion in Betracht ziehen muß. Die Wichtigkeit der konstitutionellen Vorbedingung wird noch damit bewiesen, daß nur wenige Arbeiter, die Benzoldämpfe oder andere schädliche Ausdünstungen einatmen, an Aleukia haemorrhagica erkranken.

Die von Frank aufgestellten typischen Symptome dieser Krankheit werden von ihm als sekundäre Erscheinungen angesehen. Die Anämie entwickelt sich infolge dauernden Blutverlustes und der Unfähigkeit des blutbildenden Apparates zur Wiederherstellung der Elemente des weißen und roten Blutbildes, abgesehen vom starken Blutverlust wegen völliger Intoxikation des Knochenmarkes. Die hämorrhagische Thrombopenie ist eine Folge der Abnahme der Thrombozyten im Blut, weil das Knochenmark die Megakaryozyten, ihre Vorstufen, zu produzieren versagt. Die Megakaryozyten bilden die empfindlichste Zellart des Knochenmarkes gegenüber jeglicher Art von Toxinen und sind darum auch die ersten Opfer derselben. Mit dem Schwinden der Riesenzellen beginnt die Thrombopenie, und gleichzeitig mit ihr starke Blutungen. Die schwere Form der Hämorrhagie, die nicht zu bekämpfen ist, erklärt sich noch dadurch, daß bei der Aleukie als erstes immer die Schleimhäute ergriffen werden, wo die Gefäße zu jeder Kontraktion unfähig sind. Die Hämorrhagie bringt den Patienten immer in Lebensgefahr. Hirschfeld bemerkt als erster, daß die hämorrhagische Diathese eine bedeutende Rolle bei der Aleukie spielt. Akkola weist in seinen Arbeiten darauf hin, daß Blutungen des Zahnfleisches, Uterusblutungen, Nasenblutungen u. a. als Symptome der Aleukie angenommen werden können. Nach Frank ist die Sepsis eine sekundäre, jedoch äußerst wichtige Erscheinung. Der septische Prozeß ist die naturnotwendige Folge von geschwächtem Organismus, Unterernährung und progressivem Schwund der roten und weißen Blutkörperchen, die bekanntlich einen mächtigen Schutz gegen jeglichen Krankheitserreger darstellen. Türk und Helly haben zuerst einen Fall von Sepsis bei Aleukia beschrieben, wobei sie Wirkung und Ursache verwechselten und starke Zerstörung des Knochenmarkes als Infektionsfolge hinstellten. Frank deutet darauf hin, daß das Knochenmark ein mächtiger Abwehrapparat gegen Krankheitserreger ist. Beim Eindringen ins Blut zerstören die Bakterien die Blutkörperchen und rufen eine relative Proliferation des Markgewebes hervor. Ein neuer Strom von Blutkörperchen tritt in den Kampf ein und vernichtet die Bakterien. Bei der Aleukia haemorrhagica aber versagt das Knochenmark neue Blutelemente zu produzieren, und die Mikroorganismen können sich ungestört vermehren, da ihnen kein Widerstand geleistet wird. Bei starker Markdestruktion werden nicht nur die morphologischen Blutelemente vernichtet, sondern auch die antibakteriellen und antitoxischen Schutzkörperchen des Blutes. Frank beweist, daß Sepsis eine gesetzmäßige Folge des aleukozytären Zustandes ist, d. h. einer völligen Knochenmarkserschöpfung. Nach gänzlichem Versagen der leukoplastischen Funktion des Knochenmarkes tritt Neutropenie ein, die Frank „Sepsis

ex Neutropenia“ nennt. Dies erklärt, weshalb unschuldige, kleinere Erkrankungen, wie Angina, Gingivitis, Endometritis u. a., oft in diphtherische Entzündungen mit tiefgehenden nekrotisierenden Prozessen übergehen und zur allgemeinen Sepsis führen.

Was die Differentialdiagnose anbetrifft, so müssen wir auf verschiedene Krankheitsformen hinweisen: 1. Agranulozytose, 2. Thrombopenie, 3. Panmyelophtise. Obwohl die erwähnten drei Krankheitsbilder an sich gut charakterisiert sind, ist es angesichts ihrer großen Seltenheit vielleicht nicht unangebracht, ihre klinisch-hämatologische Differentialdiagnose kurz zusammenzufassen und ihre histologischen Merkmale hervorzuheben.

Wenn wir nun die Differentialdiagnose dieser drei seltenen Krankheitsformen erörtern, müssen wir uns vergegenwärtigen, daß das klinische Allgemeinbild bei allen diesen Krankheiten ein schweres, oft akut lebensbedrohliches ist, so daß manchmal nur eine genaue Aufnahme des Blutstatus die richtige Diagnose zu stellen ermöglicht. Denn die oft spärlichen Organsymptome — angina — können bei allen diesen Krankheiten recht ähnlich sein. Betrachten wir zunächst das rote Blutbild, so ist die Agranulozytose von vornherein dadurch gekennzeichnet, daß sie keine nennenswerten Veränderungen des Hämoglobins und der Erythrozyten aufweist. Nur in den seltenen Fällen, in denen diese Krankheit schwerer verläuft, kann es zu einer sekundären Anämie kommen, die aber niemals exzessive Grade erreicht. Demgegenüber wird man bei der Panmyelophtise eine schwere Anämie vom aplastischen Typ niemals vermissen, selbst wenn die Krankheitssymptome von seiten des übrigen Blutapparates mehr in den Vordergrund treten sollten. Diese Anämie besteht auch dann, wenn keine manifeste hämorrhagische Diathese nachweisbar ist; sie ist also nicht einfach eine durch Blutverlust verursachte sekundäre Anämie. Dies kommt auch dadurch zum Ausdruck, daß der Färbeindex im allgemeinen nicht kleiner als 1, meistens sogar etwas höher ist. Dementsprechend sind die einzelnen Erythrozyten des Ausstriches nicht vergrößert, aber deutlich hyperchrom, die Dellenbildung ist verschwunden, und im Gegensatz zur perniziösen Anämie sieht man niemals Regenerationsformen auftreten. Dagegen haben wir bei der essentiellen Thrombopenie den ausgeprägten Typ der sekundären, lediglich durch Blutverluste hervorgerufenen Anämie vor uns. Der Färbeindex ist hier stets erheblich kleiner als 1, und der Blutausstrich zeigt die Merkmale einer nicht verminderten Regenerationsfähigkeit der Erythropoese. Daraus folgt klinisch, daß, wenn die Blutungen einige Zeit zum Stehen kommen, das rote Blutbild sich rasch wieder der Norm zu nähern pflegt. So haben essentielle Thrombopenie und perniciöse Anämie die gleichen Symptome und können der äußerlichen Ähnlichkeit wegen mit Panmyelophtise verwechselt werden. Panmyelophthise und essentielle Thrombopenie haben tatsächlich ein gemeinsames wichtiges Symptom, nämlich hochgradige Verminderung der Blutplättchen und Blutverluste. Doch die Ursachen der Krankheitsentwicklung und der Krankheitsverlauf sind

äußerst verschieden. Bei der essentiellen Thrombopenie beobachten wir starke Schleimhautblutungen der Mundhöhle, des Uterus u. a. Schleimhäute. Diese Blutungen treten oft so stark auf, daß sie lebensgefährlich werden. Dabei müssen wir darauf hinweisen, daß bei Thrombopenie die blutenden Schleimhäute nicht entzündet sind. Nekrotisierende Prozesse werden dabei nicht beobachtet. Bei der Thrombopenie tritt oft nach starken Blutverlusten eine merkliche Besserung ein, was bei der Aleukia nie vorkommt. Bei dieser Erkrankung gehen die Schleimhautblutungen bei genügend langer Dauer immer in nekrotisierende Entzündung über. Wenn wir von der Verminderung der Thrombozytenzahl im Blut sprechen, müssen wir auch ihre Vorstufen, die Megakaryozyten, im Auge behalten. Bei essentieller Thrombopenie nimmt die Zahl der Megakaryozyten im Knochenmark absolut nicht ab, sogar nach Verlauf von einigen Monaten nicht. Bei der Thrombopenie vermindert sich die Zahl der Megakaryozyten nicht, während qualitativ dieselben von der Norm bedeutend abweichen. Das Protoplasma ist äußerst zart, durchsichtig, reich an Vakuolen, blaß gefärbt, enthält fast keine Azurgranulation, ein charakteristisches Merkmal normaler Zellen. Frank und Hirschfeld behaupten, daß die katastrophale Verminderung der Thrombozyten bei essentieller Thrombopenie eine Folge der Vermehrung der „Milzhormone" ist, die die dauernd funktionierenden Blutbildungsherde des Knochenmarkes, vor allem die Megakaryozyten, angreifen. Katznelson meint, daß die Thrombopenie deswegen eintritt, weil die Milz die Blutplättchen absorbiert. Deshalb gibt die Splenektomie bei essentieller Thrombopenie glänzenden Erfolg, die Zahl der Thrombozyten steigt an, und es tritt völlige Genesung ein. Bei der Panmyelophthise dagegen stellen die Megakaryozyten vollkommen normale Zellen dar, deren Zahl auf katastrophale Weise fällt, bis sie zum Schlusse gänzlich verschwinden. Auf diese Weise haben beide Erkrankungen ganz verschiedene Ursachen. Bei der essentiellen Thrombopenie behält das Knochenmark seine regeneratorischen Funktionen und kann das verlorene Blut ersetzen, bei der Aleukia dagegen liegt eine völlige funktionelle Markerschöpfung vor, die Blutregeneration ausschließt. Infolgedessen ruft die Adrenalininjektion, welche in der differentiellen Diagnose eine wichtige Rolle spielt, bei der essentiellen Thrombopenie eine starke Steigerung der Granulozyten fast bis zur Norm hervor, und es gibt sogar Fälle, wo Leukozytose beobachtet wurde. Bei der Panmyelophthise bleibt jeder Versuch mit Adrenalin resultatlos, und das erschöpfte Knochenmark kann nicht zu neuer Tätigkeit angeregt werden; darum läßt sich die Thrombopenie nicht bekämpfen. Der Panmyelophthise und dem morbus Werlhof ist also die Thormbopenie gemeinsam, und eine Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Krankheiten wäre auf Grund des Plättchenzählens allein ebenso unmöglich, wie eine Unterscheidung der Agranulozytose und der Panmyelophthise mit alleiniger Zuhilfenahme des weißen Blutbildes. Was nun das weiße Blutbild anbetrifft, so ist dies, wie schon der Name besagt, das schlechthin

führende Symptom. Nach Frank ist diese Krankheit eine Aleukia im wahrsten Sinne des Wortes, und es ist ein ungewöhnlich eindrucksvolles Bild, wenn man im Blutausstrich von solchen Kranken bis auf vereinzelte Lymphozyten oder große mononukleäre Zellen überhaupt keine weißen Blutkörperchen auffinden kann. Da aber auch die Zahl dieser Zellen absolut genommen stark vermindert ist, so ergeben sich bei der Zählung der weißen Blutkörperchen in der Kammer Werte von unter 1000, ja bisweilen nur 200 pro mm^3. Diese extreme Verminderung der Leukozyten sichert allein schon die Diagnose der Agranulozytose gegenüber allen anderen Blutkrankheiten, mit einer einzigen Ausnahme, der Panmyelophthise. Lediglich die gleichzeitig bestehende hochgradige Anämie und Thrombopenie ermöglichen in vivo die Unterscheidung, bedeuten aber auch eine einwandfreie und zwingende klinische Trennung dieser Krankheitsbilder, deren pathologisch-anatomische Verschiedenheit besonderer Erwägung bedarf.

Nur bei der Panmyelophthise besteht eine Erkrankung aller blutbildenden Systeme. Die Agranulozytose und die essentielle Thrombopenie stellen Erkrankungen je eines Systems dar, und die Veränderungen, die in den anderen Systemen gegenüber der Norm gefunden werden, kennzeichnen sich deutlich als sekundäre Folgeerscheinungen. Zu einer kurzen Zusammenfassung dient am besten folgendes Übersichtsschema:

	Rotes Blutbild	*Weißes Blutbild*	*Plättchen*
Agranulozytose	normal	völliges Schwinden der Polynukleären, Verminderung d. Lymphozyten	normal
Panmyelophthise (Aleukia haemorrhagica)	Zunehmende Anämie vom aplastischen Typ, Färbeindex ca. 1	wie bei der Agranulozytose, nur Vermehrung der Lymphozyten	mehr oder weniger stark vermindert
Essentielle Thrombopenie	sekundäre Anämie, Färbeindex kleiner als 1	je nach Stärke des Blutverlustes mehr oder weniger ausgesprochene Leukozytose	stets stark vermindert

Außer auf die klinischen Unterscheidungsmerkmale können wir uns noch auf die pathologisch-anatomischen Befunde des Knochenmarkes stützen. Bei der Agranulozytose sind rotes Mark mit zahlreichen großen Fettlücken, Erythrozyten, Erythroblasten, Megakaryozyten in Zahl und Form nicht von der Norm abweichend. Vereinzelte große und kleine Lymphozyten. Es fehlen gänzlich die granulierten Zellen, die Myelozyten sowie die Leukozyten.

Bei der Thrombopenie sind die Zellen der Thrombozytenreihe — Myeloblasten, Myelozyten, neutrophile Leukozyten, Eosinophile — in allen Entwicklungsstadien vorhanden. Ebenso läßt sich die Erythrogonie in allen Stadien im normalen Zahlenverhältnis feststellen. Es

fallen besonders die zahlreichen Megakaryozyten auf, die, abweichend von der Norm, morphologisch Unterschiede untereinander aufweisen. Der größte Teil dieser Megakaryozyten zeigt ein hyalines, feinfaseriges Protoplasma und ein völliges Fehlen der Azurgranulation. Nur in manchen Zellen ist eine geringfügige, aber vereinzelt auch normale Granulation zu sehen. Stellenweise fallen Megakaryozyten mit rundem Kern und ungranuliertem basophilen Protoplasma auf, Zellen, die mit den von Nägeli beschriebenen Megakaryoblasten als identisch anzusehen sind. Die übergroße Mehrzahl der Knochenmarksriesenzellen weist jedoch bizarr gelappte Kerne auf.

Bei der Panmyelophthise zeigt die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes folgendes Bild: Das Fettmark besteht nur aus länglichen, netzartigen Endothelzellen. Leukoblastische und erythroblastische Elemente fehlen vollständig. Megakaryozyten sind nicht zu sehen. Im Knochenmarksausstrich: wenige Erythrozyten, kleine lymphozytäre Zellen und ganz vereinzelte Zellen vom Myeloblastentyp. Die Feststellung Ehrlichs, daß die Umwandlung des Fettmarkes der langen Röhrenknochen in rotes Zellmark ausblieb, ist immer wieder bestätigt worden. Das Epiphysenmark behält seine schwefelgelbe oder okergelbe Farbe, weist höchstens einen rötlichen Farbton auf; doch kann gelegentlich infolge von Blutungen auch ein roter Farbton vorherrschen, dann allerdings eine wesentlich dunklere Nuance als sie dem aktiven Mark eigentümlich ist. Die histologische Untersuchung der fortgeschrittenen Fälle zeigt in den Epiphysen reines Fettmark. Zwischen den Fettinseln finden sich schmale Säume mit vereinzelten länglichen, wohl Endothelien angehörenden Kernen.

„Die Aleukia haemorrhagica ist also weder eine Abart beliebiger Anämien, noch eine besondere Verlaufsform irgend einer septischen Infektion, sondern ein wohl umschriebenes Krankheitsbild." In dieser klaren Form hebt Frank die Erkrankung mit ihren klassischen Symptomen — Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Fehlen aller Zeichen pathologisch gesteigerter Blutzerstörung und vollständiges Fehlen der Regeneration — hervor, der eine Panmyelophthise zugrunde liegt, d. h. ein völliger Markschwund. Jedoch haben mehrere Autoren gegen diese Darstellung Widerspruch erhoben. Grundlage dieses Widerspruches ist vor allem die Tatsache, daß die Mehrzahl der von Frank als charakteristisch für die Panmyelophthise hingestellten Symptome vorhanden sein können, ohne daß doch der Symptomenkomplex etwas anderes ist als der Ausdruck einer infektiösen oder toxischen Knochenmarksschädigung. Und zweitens fußt der Widerspruch auf der Tatsache, daß dem klinischen Bilde der Panmeylophtise nicht immer ein Schwund des Knochenmarkes entspricht. Bisweilen haben sich Beziehungen zur aleukämischen Lymphadenose ergeben, und abweichend von der Frankschen Anschauung nicht nur Remissionen in dem Symptomenkomplex der Aleukie, sondern sogar Heilungen bzw. Besserungen. Tudyka berichtet über eine weitgehende Besserung durch Therapie mit frischem roten Kalbsknochenmark. Bei vier von Brugsch unter der Diagnose

Panmyelophthise beobachteten Fällen wich einer von dem Frankschen Symptomenkomplex ab, weil man bei der Sektion eine starke Hämosiderose in Milz, Leber, Nieren und Darm fand. Bei einem zweiten Fall wies das Knochenmark vereinzelt rote Flecken auf, die eine leukozytäre Reaktion mit mäßig starker Blutbildung erkennen ließen. Rotes Knochenmark fand auch Fries bei einem allerdings erst 12jährigen Kind, und er konnte mikroskopisch den Beweis erbringen, daß eine Myelophtise nicht vorhanden war, sondern nur ein Schwund von Megakaryozyten, und daß die Ausreifung der kernhaltigen Erythrozyten und Myelozyten sowie die Ausschwemmung ins Blut gehemmt war.

Durch diese Befunde kommen wir zu Beobachtungen, bei denen klinisch auf Grund der typischen Symptome die Diagnose Panmyelophthise gestellt wurde, ohne daß eine entsprechende Knochenmarksveränderung vorhanden war. Demnach ist die Bezeichnung Panmyelophthise, die nichts anderes als völligen Schwund des zelligen regeneratorischen Knochenmarkes bedeutet, eine pathologisch-anatomische und keine klinische Diagnose, die nur dann ganz sicher gestellt werden kann, wenn das Knochenmark untersucht ist. Wie zahlreiche Fälle lehren, ist es nicht angängig, aus dem Blutbild allein einen Schluß auf das Knochenmark zu ziehen, wie das ja auch bei anderen Erkrankungen des Blutbildes zutrifft. Denn in der ganzen Hämatologie ist ein ungemein wichtiges Problem noch völlig unklar, nämlich der Ausschwemmungsmechanismus und seine Hemmung.

Trotz dieser einzelnen Beobachtungen kann man mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Krankheitsfälle, welche die typischen Erscheinungen des Frankschen Symptomenkomplexes zeigen, als Panmyelophthise annehmen, was fast immer durch den histologischen Befund des Knochenmarkes bestätigt wird.

Über die Ätiologie dieser schweren Blutkrankheit gingen die Ansichten der Forscher weit auseinander. Es wurde vielfach die Krankheit auf ein Versagen der Knochenmarkstätigkeit infolge konstitutioneller Minderwertigkeit zurückgeführt. Als Ursache der fehlenden Regeneration nahm man Unterernährung, Erschöpfung, weiter Krankheiten wie Lues, Sepsis, Tuberkulose, Typhus, Grippe, Polyarthritis und schließlich noch Gravidität an.

Heute wissen wir, daß es sich um eine primäre Giftschädigung des Knochenmarkes handelt. Zwar ist die Natur des Giftes und der physiologische Vorgang noch nicht bis in seine letzten Ausmaße klar gestellt, aber so weit sind die Forschungen inzwischen gediehen, daß es Gifte und Arzneistoffe gibt, welche das klinische Bild der Panmyelophthise hervorrufen.

Auf ein endogenes Gift als Ursache der Aleukia haemorrhagica weisen die Erfahrungen hin, die man bei Arbeitern in Benzolbetrieben machte. Dies schädliche Agens ist Benzol und seine Homologen. Es handelt sich gerade hier um deletaere Stoffe, die eine ungeheuer verbreitete gewerbliche und industrielle Verwendung haben. Eine große Anzahl von Menschen sind beständig der Einwirkung dieses Giftes

ausgesetzt, und gefährdet sind vor allem die Arbeiter in Teerdestillationen, Farben- und Lackfabriken, Gummiindustrie, Druckereien und zahlreichen anderen Betrieben.

Benzol ist ein ausgesprochenes „globulocides" Gift, es zerstört die roten Blutkörperchen und vernichtet die blutbildenden Organe, besonders bei chronischen Vergiftungen. Es kommt dabei zu schweren Anämien, oft mit perniziösem Blutbild; weiter durch Zerstörung der Thrombozyten zu hämorrhagischen Diathesen, ferner zu Zerstörung der weißen Blutbildungsstätten und in schweren Fällen zur Panmyelophthise. Im Frühstadium finden sich übrigens durch Reizwirkung zunächst oft hohe Erythrozyten- und Hämoglobinwerte, denen bei längerer Einwirkung des Giftes die lähmende Phase folgt. Diese Befunde bestätigen die Beobachtungen von Brocher, der bei noch gesunden Personen, die mit Benzol zu tun hatten, neben einer Vermehrung der Hämoglobin- und Erythrozytenwerte eine hohe relative Lymphozytose von 50% und eine Verminderung der Granulozyten feststellte. Das Benzol ist ja als Granulozytengift besonders wirksam und deshalb auch bei der Behandlung der Leukämien verwendet worden. Espent und Sahlinger beobachteten bei Kraftfahrern, die im geschlossenen Führersitz fuhren und dabei Benzoldämpfe einatmeten, ähnliche Befunde, Leukopenien und relative Lymphozytose mit Verminderung der Granulozyten und leichte Verschiebung des roten Blutbildes.

Der höhere Grad der Knochenmarksschädigung dieser Art ist die Panmyelophthise, bei der es neben der Schädigung der Leukopoese im Knochenmark auch zu einer schweren Schädigung des Thrombozytenapparates kommt. Die Folge ist nicht nur eine Granulozytopenie des Blutes, sondern auch eine schwere Thrombopenie mit hämorrhagischer Diathese. Wird noch dazu die ganze erythropoetische Funktion des Markes zerstört, so sind die gesamten Funktionen des Knochenmarkes gelähmt. Dann haben wir das Krankheitsbild der Panmyelophthise.

Es ist öfters die Frage aufgeworfen worden, ob die Knochenmarksveränderung als Folge der Benzoleinwirkung zu deuten ist. Allgemein wird anerkannt, daß Benzol ein schweres Knochenmarksgift ist. Untersuchungen von Selling und Landé bestätigen diese Benzolschädigungen.

Nicht wesentlich anders lauten auch Ehrlichs erste Beschreibungen der aplastischen Anämie bis zu den neuesten Arbeiten über dies Gebiet. Immer wieder wird auf den Mangel an Regenerationsformen im Blut hingewiesen, als dessen Ursache Knochenmarkslähmung verantwortlich gemacht wird. Interessant sind in dieser Richtung auch die Untersuchungen von Batchelor. Er stellte im Tierexperiment Vergleiche an über die Giftigkeit von Benzol und seine höheren Homologen bei intraperitonealer akuter Blutvergiftung. Dabei stellte sich keine Blutveränderung ein. Stärkere Veränderungen des Blutes bei Benzol als bei Xylol und Toluol ergaben sich nach mehrere Tage lang fortgesetzter Inhalation der betreffenden Dämpfe. Bei subkutaner Einspritzung erzeugte Benzol wieder die stärkeren Blutveränderungen,

Toluol nur leichte und vorübergehende Veränderungen in der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, Xylol nur eine leichte Verminderung der roten Blutkörperchen.

Die chronische Benzolvergiftung des Menschen ist zum erstenmal 1897 von Santesson und 1910 von Selling beschrieben. Beide beobachteten die Vergiftung in Fabrikräumen, in welchen das als Lösungsmittel für Kautschuk verwendete Benzol sich verflüchtigte, so daß die Luft in den Arbeitsräumen mit Benzoldämpfen angefüllt war. Von 9 Fällen Santessons nahmen 4, von 3 Fällen Sellings alle drei einen tödlichen Verlauf. Die schweren Erkrankungen betrafen durchweg junge Mädchen, die mindestens drei Wochen und höchstens fünf Monate in dem Benzolbetrieb gearbeitet hatten. Experimentelle Untersuchungen, die Selling auf Grund dieser Beobachtungen anstellte, ergaben, daß Benzol mächtige leuko-myelotoxische Eigenschaften entfaltet.

Seitdem haben sich eine Reihe Forscher mit Untersuchungen über die Giftigkeit des Benzols befaßt und sind zu Ergebnissen gekommen, die mit denen von Santesson und Selling weitgehend übereinstimmen: nämlich zur Feststellung einer Schädigung des Markes und Veränderung der korpusculären Elemente des Blutes.

Dank der Möglichkeit, die Benzoleinwirkung frühzeitig durch Blutuntersuchungen zu erkennen, ist eine dauernde Überwachung der Arbeiter und damit eine Verhütung schwerer Berufsschädigungen möglich. Dadurch läßt sich eine sichere Grundlage für den Grad der Schädigung und für das Arbeitsverbot bzw. für die Weiterarbeit schaffen.

Frau Prof. Selma Meyer und Frl. cand. med. Alice Schneider haben aus diesen Erwägungen heraus an 61 Benzolarbeitern Untersuchungen angestellt. Diese Untersuchungen wurden an der Arbeitsstelle vorgenommen und fanden einige Monate lang in Abständen von 6 bis 8 Wochen statt. Bestimmt wurden die Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, außerdem das Differentialblutbild. 13 Arbeiter wurden je einmal, 24 Arbeiter je dreimal und 2 Arbeiter je viermal untersucht. Die meisten hatten vor der Untersuchung 4 bis 5 Wochen mit Benzol gearbeitet, 28 waren 10 Wochen, einer mehrere Monate lang im Benzolbetrieb tätig.

Zwei Arbeiter waren vollkommen beschwerdefrei. Alle anderen klagten mehr oder weniger über Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen und Magenbeschwerden. Sieben Arbeiter hatten Gewichtsverluste von 2 bis 6 kg. Alle Arbeiter hatten ein abgespanntes Aussehen und fahle Blässe des Gesichtes. Frau Prof. Meyer fand bei dem Vergleich der Ergebnisse bei den wiederholt vorgenommenen Untersuchungen mehrere Möglichkeiten. Die Arbeitsbedingungen waren dabei fortwährend dieselben.

1. Das Blut erwies sich von vornherein als widerstandsfähig und blieb auch bei Fortdauer der Arbeit unbeeinflußt.

2. Das Blut war anfangs resistent und zeigte erst nach längerer Einwirkung des Benzols deutliche Schädigung.

3. Eine Schädigung zu Beginn bildete sich allmählich wieder zurück.

4. Ein gewisser Grad der Schädigung blieb während der ganzen Dauer der Arbeit bestehen.

5. Es trat eine kontinuierliche Steigerung der Schädigung ein.

6. Es erfolgte ein Umschlag von Schädigung zur Besserung und Wiederverschlimmerung.

7. Nach Aussetzen der Arbeit hielt die Schädigung noch an oder wurde schnell wieder ausgeglichen.

Als Gradmesser der Schädigung war die absolute Zahl der Leukozyten und die Verschiebung des Verhältnisses von Leukozyten und Lymphozyten maßgebend. Eine geringgradige Schädigung wurde 19mal festgestellt, die innerhalb der 5 Monate langen Beobachtungszeit bestehen blieb. 12mal ließ sich eine Besserung des Blutbefundes nach anfänglicher Schädigung feststellen. Bei 2 Arbeitern blieb das Blut unbeeinflußt. In drei Fällen machten sich erst nach längerer Einwirkung des Benzols Veränderungen an den bis dahin normal gebliebenen Blutelementen bemerkbar. 2mal war eine deutliche Zunahme der Schädigung im Blut zu erkennen. Wechselnde Schädigung, Besserung und Wiederverschlechterung war bei 2 Leuten nachweisbar. Ein Arbeiter erholte sich schnell nach Aussetzen der Arbeit, bei einem anderen verschlechterte sich das Allgemeinbefinden und der Zustand trotz Aufgabe der Arbeit.

Nach den Ergebnissen der 5monatigen fortlaufenden Untersuchungen unterliegen die Leukozyten am ehesten der Benzoleinwirkung. Übereinstimmende Ergebnisse besagen, daß leichte Grade der Schädigung eine Reizung, schwere Grade eine Lähmung im Knochenmark bewirken. Die Reizung der Leukozytenbildungsstätte zeigte sich bei 27 Arbeitern in einer Erhöhung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen auf 9000 bis 10 000. Bei Lähmung fiel die Zahl der Leukozyten auf unter 5000 mm^3. Den Veränderungen der absoluten Zahl entsprachen auch Verschiebungen im prozentualen Verhältnis der Leukozytenarten. Die Neutrophilen gingen stark zurück und die Lymphozyten zeigten eine Zunahme bis zu 50%. Ebenfalls wiesen auch die Lymphozyten Veränderung in ihrer Form, Größe und Struktur auf. Dieser Befund läßt auf eine spezifisch wirkende Substanz schließen, auf Benzol. Bei den Granulozyten war außerdem noch eine für Benzol charakteristische Eosinophilie vorhanden. 23 Arbeiter wiesen 6, 11, 14 und 15% auf. Würmer, Urticaria, Asthma und andere Ursachen für Eosinophilie konnten mit Sicherheit ausgeschaltet werden. Das rote Blutbild zeigte keine wesentlichen Abweichungen, ein Hinweis darauf, daß die schädigende Benzolwirkung nicht übermäßig groß oder die Arbeitszeit noch zu kurz war. Denn nach vielfachen Beobachtungen hält das rote Blutbild am längsten der Benzoleinwirkung stand. Im ganzen läßt sich sagen, daß die Giftempfindlichkeit

ebenso individuell verschieden ist wie jede andere Krankheitsbereitschaft.

Im Gegensatz zu Frau Professor Meyer berichtet Hegler über schwere chronische Benzolvergiftungen, die sich einige Arbeiter infolge ihrer Beschäftigung zugezogen hatten. Diese betreffenden Personen arbeiteten in einer Ölmühle, wo im Großbetriebe aus Sojabohnen mittels heißen Benzoles Lezithin und Öle extrahiert wurden. Besonders 3 Arbeiter im Alter von 40 bis 50 Jahren waren in einem schwerkranken Zustande. Sie hatten sämtlich Blutungen in die Netzhaut, Hämorrhagien am ganzen Körper, einen Hämoglobingehalt zwischen 20 und 35%, enorme Verminderung der Leukozyten bis auf 1800 und noch weniger, hochgradiges Absinken der Thrombozyten bis auf ganz geringe Werte und eine Lymphozytose. Außerdem war eine starke Anämie vorhanden. Arsengaben, Bluttransfusionen, Röntgenreizbestrahlungen vermochten keine Besserung des Zustandes oder des Blutbildes herbeizuführen. Als letzter Versuch wurde ohne Rücksicht auf den schweren Krankheitsbefund eine Milzexstirpation vorgenommen.

Der eine Kranke starb drei Tage nach der Operation. Die weißen Blutkörperchen waren kurz vor dem operativen Eingriff bereits auf 300 herabgesunken und Blutplättchen waren nur noch in minimaler Anzahl vorhanden. Bei der Sektion fand sich im Oberschenkel und Skelett größtenteils Fettmark und keinerlei Anzeichen für eine Regeneration des Blutes. Bei diesem Kranken waren alle typischen Symptome der Panmyelophthise vorhanden. Die beiden anderen Arbeiter waren ebenso schwer erkrankt wie der Verstorbene. Nach der Milzentfernung trat bei dem einen sehr rasch, bei dem anderen allmählich eine deutliche Besserung des Blutbildes und des klinischen Befundes ein. Im Hinblick auf die früheren schlechten Erfahrungen wurde die Heilungsaussicht als äußerst dubiös bezeichnet; aber wider Erwarten erholten sich die beiden Kranken vollkommen, hatten bei späteren Blutuntersuchungen ein fast normales Blutbild und waren anderthalb Jahre nach der Milzentfernung wieder arbeitsfähig.

In bezug auf die auffällige Änderung des Krankheitszustandes bei der Panmyelophthise stehen sich zwei Ansichten gegenüber. Einige Forscher glauben, daß in der Milz unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen und Benzol bislang noch nicht näher bekannte Stoffe gebildet werden, die hemmend auf das Knochenmark und vor allem auf die Bildung von Plättchen und Leukozyten wirken. Die anderen vertreten den Standpunkt, daß die Milz in erhöhtem Maße die Thrombozyten absorbiert und dadurch eine starke Blutungsneigung mit Anämie schafft. Welcher Meinung man sich auch anschließen mag, jedenfalls hat die Milzentfernung bei dem schweren Krankheitsbild der Panmyelophthise in einigen Fällen eine überraschende Besserung des klinischen Befundes und des Blutbildes verursacht.

Die Benzolaleukie entsteht nicht nur infolge längerer Arbeitszeit in Benzolbetrieben, sondern sie kann auch bei oraler medikamentöser Anwendung von benzolhaltigen Mitteln vorkommen. Röseller gibt

uns darüber eine Beschreibung von einem 59jährigen Mann, der im Januar 1913 mit typischer lymphatischer Leukämie in seine Behandlung kam und nach einiger Zeit an einer Benzolaleukie verstarb.

Anamnese: Mit 21 Jahren Malaria, mit 27 Jahren Lues, mit 40 Jahren Psoriasis. Die Leukämie begann im Herbst 1912 mit Temperatursteigerung bis 37,8 Grad, schmerzlosen Lymphdrüsenschwellungen und Abmagerung.

Kurzer Auszug aus dem Status: Kräftiger Mann mit blasser Haut, blasse Schleimhäute, Drüsen am Halse, in der Achselhöhle und in der Leistenbeuge bis hühnereigroß, beweglich und nicht schmerzhaft, Sternum nicht druckempfindlich. Die Milz überragt den Rippenbogen um drei Querfinger. Im Harn kein Eiweiß, kein Urobilin, kein Urobilinogen.

Blutbefund: Hb. 55%, Erythrozyten 4 888 000. Leuko: 135 400, davon 90% Lympho.

Die Röntgenbestrahlungen wurden in Intervallen längere Zeit durchgeführt, hatten aber keinen Erfolg. Im Mai wurde dann mit der oralen Benzolbehandlung begonnen, die anfangs ein günstiges Resultat zu zeigen schien. Zu dieser Zeit ergab die Blutuntersuchung Hb. 45%, Ery. 3 800 000, Leuko. 204 000, F. J. 0,5, Lympho. 97%, Polynukleäre 3%. Blutplättchen sind im Ausstrich ziemlich reichlich, bisweilen in Häufchen. Unter dem Einfluß der Benzolmedikation ging die Zahl der Leukozyten von 247 000 auf 47 000 bei Besserung des Befindens herab. 3½ Monate nach Aussetzen der Benzolbehandlung betrug aber die Zahl der Leukozyten nur noch 3000. In demselben Verhältnis sank auch die Zahl der Erythrozyten und des Hämoglobins, und zwar fiel die Zahl der roten Blutkörperchen von 4 920 000 als Höchststand während der Behandlung auf 3 300 000 und zum Schluß auf 450 000. Das Hämoglobin sank von 62% auf 48% und am Ende auf 10%. Differentialblutbild: Lympho. 90,5%, Polynukleäre 8%, große Mononukleäre 1,5%. Der Blutausstrich wies weder Aniso- und Poikilozytose auf, noch polychromatische und kernhaltige Rote. Die Lymphozyten hatten zum größten Teil vakuolisiertes Protoplasma und einen pyknotischen Kern. Blutplättchen waren in mehreren Ausstrichen nicht zu finden. Die Blutungszeit war verlängert, aus einer Einstichstelle in die Fingerbeere sickerte das Blut 7 Minuten lang. Täglich hatte der Patient starkes Nasen- und Zahnfleischbluten, ebenfalls zeigte die Haut zahlreiche Blutungen. Die Blässe des Kranken war äußerst stark. Die Milz war nur unter dem Rippenbogen eben tastbar. Die Lymphdrüsen knapp bohnengroß. Unter zunehmender Schwäche und häufigem Bewußtseinsverlust trat im Dezember, also 7 Monate nach Benzoltherapie, der Tod ein.

Es wurde also im Laufe von mehreren Monaten die riesige Menge von 430 g Benzol gegeben. Zeitweise erfolgte allerdings eine sehr günstige Beeinflussung des Krankheitszustandes. Der Patient konnte nämlich als Eisenbahningenieur mehrere Wochen bei gutem Befinden seinem Berufe nachgehen. Aber drei Monate nach Abschluß der Benzoltherapie setzten Erscheinungen ein, die völlig dem Bilde der

Frankschen Aleukia hämorrhagica entsprachen und zum letalen Ausgang führten. Auffällig an dem Verlauf der Krankheit war, daß die Panmyelophthise erst so lange nach vollständigem Absetzen der Benzolmedikation zu dem schweren irreparablen Zustande führte.

Einen weiteren Beitrag zur Knochenmarksschädigung durch Benzol und seine Derivate liefert Brocher. Seine Schilderung ist insofern interessant und unterscheidet sich von den vorhergehenden, daß eine schwere Schädigung des roten Blutbildes im Vordergrund steht. Es handelt sich um einen Arbeiter, der aushilfsweise in einer Druckerei tätig war und nur einmal in der Woche in der Tiefdruckabteilung, in der zum Farbenlösen Benzol verwandt wurde. Die Krankengeschichte des Mannes war kurz folgende:

32jähriger verheirateter Mann, 1916 schweres Blasenleiden, 1919 Gonorrhoe, 1928 Grippe. 6 Wochen nach der Grippe zunehmende Blässe, 3 Wochen später Atemnot beim Treppensteigen und beim Gehen, zeitweise etwas Schwindel. Häufig Nasenbluten und Zahnfleischbluten in den letzten Wochen. Sehvermögen gut.

Am 28. Januar 1929 Klinikaufnahme wegen Atemnot und Schwäche. Sehr blasser Mann, ohne Lymphdrüsenschwellung oder Milzvergrößerung. Kein Organbefund und keine Blutungen. Urin hell, kein Urobilinogen. Hämoglobin 30%. Ery 1 600 000. Thrombozyten 8000. Leuko 9800. Lymphozyten 38,0%. Neutrophile 27%, Myelozyten 20%, Eosinophilie von 8%. Die genaue Anamnese ergibt, daß Patient 5 Tage in der Woche im Hochdruck arbeitet und einen Tag in der Woche oder aushilfsweise im Tiefdruck; dort hatte er dieselbe Beschäftigung wie die anderen Hilfsarbeiter: Farbwalzen waschen, Falzapparate putzen, wobei Xylol verwendet wird. Nach Aussage des Werkmeisters hatte er genügende Gelegenheit, Benzol- und Xyloldämpfe einzuatmen.

Verlauf: Im März 1929 sank der Hämoglobingehalt auf 17 bzw. 11%. Die Erythrozytenzahl fiel auf 630 000. Die Thrombozyten sanken auf 6000, Leukozyten auf 2000. Durch wiederholte Bluttransfusionen gelang es, den Patienten am Leben zu erhalten. Am 26. Juni 1929 konnte Patient gebessert entlassen werden mit 80% Hämoglobin, 3 500 000 Ery, 4600 Leuko. Von den letzteren waren 39 % Lympho, 50% Segmentkernige, 5% Stabkernige, 5% Monozyten. Unmerklich stellte sich Müdigkeit und zunehmende Blässe ein.

12. 7. 29: Hämoglobin 49%, Ery 2 200 000, Leuko 7800;
24. 8. 29: starkes Nasenbluten, trotz Tamponade;
27. 8. 29: Hb. 15,9%, Ery 1 720 000, Leuko 5000, Temperatursteigerung;
31. 8. 29: Exitus. Hb. 22,0%, Ery 900 000, Leuko 1000.

Bemerkenswert war, daß während des ganzen Verlaufes niemals Regenerationszeichen, wie bosophile Granulation an den Erythrozyten festgestellt werden konnte. Häufig hingegen waren Haut- und Retinablutungen vorhanden. Rein hämatologisch handelte es sich in diesem Falle um eine Aleukia haemorragica, welche auf die Benzoleinwirkung zurückgeführt werden konnte. Es wurde nun die Frage auf-

geworfen, ob bei diesem Hilfsarbeiter — abgesehen von einer individuellen Disposition — die Beschäftigungsdauer von nur einem Tag in der Woche für eine Intoxikation ausreichen könnte. Aus diesem Grunde wurden

1. sämtliche im Betrieb beschäftigten Arbeiter untersucht, ob irgendwelche pathologischen Blutveränderungen dafür sprächen, daß hier ein Blutgift einwirken könnte, und

2. die anderen Hilfarbeiter des Betriebes, ob sie auch Blutveränderungen zeigten. Sicherlich waren sogar letztere bei den Reinigungsarbeiten mehr den Benzoldämpfen ausgesetzt. Untersucht wurden die Erythrozyten-, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, der Hämoglobingehalt, das Differentialblutbild und der Serumbilirubingehalt.

Bei keinem der Untersuchten der Druckerei fand sich ein positives Rumpel-Leed-Phänomen, Urobilin oder Urobilinogen im Urin. Blutbefund bei diesen 31 Druckereiangestellten, von denen 3 Hilfsarbeiter waren, ergab basophile Granulation der Erythrozyten bei 26 Druckern und bei 2 Hilfsarbeitern. Lymphozytose fand sich bei 24 Druckern und einem Hilfsarbeiter. Diese Befunde sprechen für eine gleichsinnige Knochenmarksveränderung. Der Hämoglobinwert betrug bei 25 Arbeitern über 100%, bei 2 Druckern sogar 120%. Bei 5 Leuten schwankte er zwischen 90 und 100%. Überhaupt keine subjektive Beschwerden hatten 7 Arbeiter, von diesen waren 5 erst einige Monate oder Wochen in dem Betrieb beschäftigt und zwei 5 Jahre ununterbrochen tätig. Alle übrigen hatten mehr oder weniger große Beschwerden; die meisten klagten über Benommenheit bei längerem Arbeiten, Kopfweh, Schwindelgefühl und Appetitlosigkeit, vielfach auch Schlaflosigkeit. 16 hatten Durstgefühl, Trockenheit im Rachen und leichte Mattigkeit. Brocher warf nun die Frage auf, ob diese Blutveränderung als solche der Benzoleinwirkung auszulegen sei. Daß Benzol ein schweres Knochenmarkgift ist, ist in der Literatur ja schon vielfach bewiesen worden. In welchem Zusammenhang aber stehen die bei vielen Arbeitern beobachteten hohen Hämoglobin- und Erythrozytenwerte? Nach dem Wirkungsmechanismus vieler Arzneimittel nehmen wir an, daß der lähmenden Phase eines Giftes eine mehr oder weniger lange Reizwirkung voraüsgeht. Nur von diesem Standpunkt aus läßt sich die basophile Granulation der roten Blutkörperchen, die Vermehrung der Hämoglobin- und Erzthrozytenwerte bei bereits beginnender Parese der Neutropoese, an der sich das Gift der Panmyelophthise zuerst auswirkt, erklären.

Die basophile Granulierung, die bei der Mehrzahl der Arbeiter und bei 3 Hilfsarbeitern als charakteristische Blutveränderung gefunden wurde, berechtigt zu der Annahme, daß auch der verstorbene Hilfsarbeiter einmal diese Phase durchgemacht hat, allerdings ist der Weg von der Reizwirkung des Benzoles auf das Knochenmark bis zu seinem tödlichen Leiden weit und der Wirkungsmechanismus unbekannt, denn es ist bis jetzt noch nie gelungen, Benzol im Körper nachzuweisen.

Bei dem Ergebnis der auffallend übereinstimmenden Blutbefunde der Mehrzahl der Druckereiangestellten müssen wir annehmen, daß im betreffenden Betriebe irgendein das Knochenmark als Bildungsstätte der roten und weißen Blutkörperchen schädigender Stoff vorliegt. Dieser Stoff ist das Benzol. Der Blutbefund der Arbeiter in diesem Betriebe gibt einen sicheren Rückschluß auf die Wirkungsweise des Benzols. Dieses Knochenmarkgift führt anfangs zu einer Überkompensation und somit zu einer Vermehrung der Hämoglobin- und Erythrozytenwerte. Diese Überkompensation ist aber vielfach schon so groß, daß sie bei den Druckereiangestellten zu einer relativen Leukopenie und in einem Falle zur Panmyelophthise führte.

Im allgemeinen kann man die Wirkung des Benzols folgendermaßen zusammenfassen:

1. Benzol schädigt die Leukozyten schon im peripheren Blut.
2. Die geringste Widerstandsfähigkeit dem Benzol gegenüber besitzen die Granulozyten, und dabei vor allem die Jugendformen.
3. Benzol verursacht hämorrhagische Erscheinungen in den Geweben.
4. Chronische Vergiftung kann bei vorhandener Disposition das schwere Krankheitsbild der Panmyelophthise verursachen.

Durch Vergiftung mit Benzol kann eine Panmyelophthise experimentell oder klinisch erzeugt werden. Dem Salvarsan und vielleicht auch dem Arsen ist eine ähnliche Wirkung zuzuschreiben. Die Giftwirkung der Arsenobenzole trifft die blutbildende Funktion des Knochenmarkes, wobei vorwiegend die Benzolgruppe für die toxische Wirkung verantwortlich ist. Die Giftwirkung des Salvarsans besteht in einer primären Schädigung des Knochenmarkes. Salvarsan verhält sich also gegenüber der Proliferation von Leukozyten unter gewissen Bedingungen schädigend; es übt nicht nur einen hemmenden Einfluß auf die Knochenmarkstätigkeit, vorzüglich auf die Granulozytenbildung aus, sondern es führt auch zu schwerer Thrombopenie und Aleukie, besonders wenn es einem konstitutionell oder durch endogene Zustände geschwächten Organismus zugeführt wird. Der Erfahrung nach sind Blutplättchen und Granulozyten bedeutend empfindlicher als der erythro- und lymphoblastische Apparat. Keineswegs braucht zum Zustandekommen der hämophtisischen Symptomenbilder eine absolute Überdosierung vorhanden zu sein. Es handelt sich bei den antiluetischen Mitteln stets um von anderen anstandslos vertragene Dosen. Auffällig ist das Auftreten gerade bei wiederholten Kuren, jedenfalls ist es nie bei der ersten Injektion beobachtet worden. Das Salvarsan hat also die Fähigkeit, bei Personen mit besonderer Disposition eine Panmyelophtise hervorzurufen.

In einer Reihe von Fällen sind in den letzten Jahren bei antiluetischer Behandlung oder im Anschluß an solche schwere Schädigungen des haematopoetischen Apparates und der Gefäßwände beobachtet. Purpura der Haut und der Schleimhäute, Blutaustritte in andere Organe, schwere Anämie mit Leukopenie und Thrombo-

penie sind ihre Symptome. Sowohl bei reinen Salvarsan- wie kombinierten Salvarsan-Quecksilberkuren hat man diese Komplikationen eintreten sehen.

Bei der Betrachtung der veröffentlichten Fälle von hämorrhagischer Diathese nach Salvarsanbehandlung lassen sich diese in drei Gruppen einteilen, nämlich erstens leichte Fälle, die in kurzer Zeit heilen, zweitens schwere Fälle, die schließlich auch noch in Heilung übergehen, und endlich ganz schwere Fälle, die an der Erkrankung zugrunde gehen. Höchst wahrscheinlich kommen die ganz leichten Fälle häufiger vor, werden aber wegen der Geringfügigkeit ihrer Symptome nicht als etwas Besonderes erkannt und deshalb nur selten veröffentlicht. Die Beobachtungen von Fuchs und Kunitzky gehören hierher, die über das Einsetzen heftiger Genitalblutungen bei Frauen nach jeder Salvarsaninjektion berichten. Ebenso schreibt Calomon, der bei einer 25jährigen luetischen Frau von früher stets regelmäßiger Menstruation während einer Salvarsankur zweimal auffallend starke Menses feststellte. Von besonderem Interesse ist eine Beobachtung von Leder, der ebenfalls nach Salvarsan bei einer Patientin sehr starke Uterusblutungen eintreten sah und feststellen konnte, daß 10 Tage nach Beginn der Blutung nur 64 200 Blutplättchen, 3 bis 4 Tage nach Aufhören der Blutung aber wieder 333 000 Thrombozyten vorhanden waren. Nach einer zweiten Salvarsaninjektion von 0,15 g hatte diese Patientin 10 Minuten später 120 000 Plättchen. Daraufhin untersuchte er systematisch das Verhalten der Plättchen bei einer größeren Anzahl von Patienten und konnte in dieser Beziehung drei Gruppen unterscheiden, solche mit sehr starker, mit schwächerer und drittens mit deutlicher oder fehlender Beeinflussung der Thrombozyten. Die Plättchenverminderung begann schon nach zwei Minuten, war am stärksten nach 10 bis 20 Minuten, und nach 24 Stunden meist wieder abgeklungen. Damit ist also der Beweis erbracht, daß Salvarsan die Plättchenzahl in ungünstigem Sinne beeinflußt; ob es sich um einen Zerfall oder, ähnlich wie bei manchen Leukopenien, nur um eine Verschiebungsthrombopenie handelt, ist noch nicht näher geklärt.

Neben den lokal begrenzten starken Blutungen gibt es auch eine große Reihe Beobachtungen von allgemeiner, wenn auch leichter hämorrhagischer Diathese. Leredde sah nach Novarsenobenzol bei einem 22jährigen Mann Blutungen der Wangenschleimhaut und Körperhaut auftreten, bei einer 25jährigen Frau Zahnfleisch- und Nasenbluten. Moore und Keidel beschreiben in zwei Fällen nach Salvarsaninjektion schwere Stomatitis mit starker Reduktion der Leukozytenzahl, die bis 600 sank, wobei die Neutrophilen fast ganz verschwunden waren. Wöhlisch sah bei einem Hämophilen während einer Salvarsankur das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese. Der Kranke hatte wegen Lues zwei Neosalvarsan- und zwei Quecksilberspritzen bekommen. Im Anschluß daran trat eine starke Blutung aus dem Zahnfleisch auf, die 36 Stunden nach einer Milzbestrahlung stand. Er bekam dann weiter Salvarsaninjektionen, und nach jeder

Spritze setzten Zahnfleisch, Gelenk- und Nierenblutungen ein. Nach Aussetzen des Salvarsans und Verabreichung von Arsen standen die Blutungen. Juliusberg sah bei einer frischen Lues nach einer Gesamtdosis von 5,25 g Neosalvarsan das Auftreten einer allgemeinen Lymphknotenschwellung mit Exanthem, ausgesprochener Leukopenie, Formveränderung an den Erythrozyten, relative Lymphozytose, eine wesentliche Verminderung der Blutplättchen, während die Werte für Hämoglobin und Erythrozyten erhöht waren. Der Fall heilte zwar, doch waren Leukopenie und Lymphozytose noch nach ¾ Jahren vorhanden. Auch Jarecki, Spiethoff, Evrad, Girand, Vedel und Nicolas berichten über ähnliche Vorkommnisse.

Die schweren Fälle von Salvarsanschädigungen verlaufen meistens tödlich, sie führen zur Panmyelophthise mit extremer Thrombopenie, Leukopenie und hämorrhagischer Diathese. Gorke beschreibt folgenden Fall: Eine 45jährige Frau hatte wegen Lues 2,85 g Neosalvarsan bekommen. Einige Monate später nochmals dieselbe Dosis. Wenige Tage nach Beendigung der zweiten Applikation sehr starke Menses, bald darauf ausgedehnte Purpura und schließlich allgemeine hämorrhagische Diathese. Letzter Blutbefund: Hb. 13%, Ery 900 000, Leuko 600; davon 12% Neutrophile, 1% Eosinophile, 87% Lympho. Die Sektion ergab in den langen Röhrenknochen gelblichbraunes Mark, im Brustbein nur kleine Areolen von rotem Mark, mikroskopisch vorwiegend Lymphozyten, sehr wenig Erythroblasten und Myelozyten. Herzog und Röscher berichten über ein 21jähriges Mädchen mit Lues II, das eine Kur mit Silbersalvarsan machte. Es bekam innerhalb 5 Wochen 4,05 g Salvarsan und danach intravenöse Kollargolinjektionen. Kurz darauf erkrankte das Mädchen unter hohem Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Zahnfleischblutungen, Hautblutungen, und starb innerhalb von 5 Tagen. Letzter Blutbefund: Hb. 19%, Ery 87 000, Leuko 720. Die Sektion ergab gelbes Knochenmark mit Fehlen jeglicher Regeneration.

Bei allen diesen Fällen ist eine ausgesprochene Anämie, Leukopenie und Thrombopenie als konstante Blutveränderung gefunden worden. Die Fälle aus der Literatur zeigen, daß es heilbare und unaufhaltsam zum Tode führende Erkrankungen nach Salvarsaninjektionen gibt. Die Frage, ob das im Salvarsan enthaltene Arsen oder die eigenartige Struktur des Salvarsans selbst diese Schädigung ausübt, ist im letzteren Sinne zu beantworten, und zwar aus folgenden Gründen: 1. schädigen nur sehr große Arsendosen den hämatopoetischen Apparat, wie sie in den erwähnten Fällen gar nicht zur Anwendung kamen, 2. wurde in dem einen Falle nach Absetzen des Salvarsans und nach Anwendung eines Arsenpräparates eine Besserung erzielt. Der schädigende Faktor ist also die im Salvarsan enthaltene Benzolkomponente. Sicher muß man zur Erklärung der schädlichen Nebenwirkung des Salvarsans noch eine besondere Disposition der betreffenden behandelten Individuen annehmen, da sonst viel häufiger solche Fälle zur Beobachtung kommen würden. Für die Praxis ergibt sich aus allen diesen Beobachtungen, daß beim

Eintreten hämorrhagischer Erscheinungen sofort die antiluetische Kur unterbrochen werden soll und vor Beginn jeder Kur anamnestisch nach früherer Blutungsneigung spontaner Art oder bei vorangegangenen luetischen Kuren nach Blutungen geforscht wird.

In fast allen Literaturangaben finden sich immer wieder Hinweise, daß die nach Salvarsan entstehenden Blutschädigungen — Thrombopenie, Purpura, Agranulozytose oder Panmyelophthise — unmittelbar oder nur wenige Tage nach der letzten Injektion in Erscheinung treten. Von diesem Gesichtspunkt aus ist es von besonderem Interesse, ob den Arsenobenzolderivaten auch eine Spätschädigung zukommt. Eine Klärung dieser Frage gibt Merkelbach durch die Beschreibung eines in dieser Richtung typischen Falles.

Die 37jährige Frau J. H. wurde 1921 wegen einer frischen Lues behandelt. Lediglich zur Kontrolle wurde 8 Jahre später eine Wassermannsche Reaktion gemacht, die positiv war. Bei einer erneuten kombinierten antiluetischen Kur erhielt Patientin bis Mai 1930 1,5 g Neosalvarsan und 1,4 g Wismuth. Die Salvarsanbehandlung mußte abgebrochen werden, da Patientin Übelkeit, Brechreiz und Kopfschmerzen bekam. Im Mai 1931 fiel die Reaktion wieder positiv aus, und es wurden deshalb bis Juli 1931 4 g Neosalvarsan gegeben. Zur gleichen Zeit entwickelte sich eine progressive Paralyse. Wassermann-Reaktion im Blut und Liquor positiv. Eine deswegen durchgeführte Malariakur mit 10 Fieberattacken und nachfolgender sofortiger Entfieberung brachte völlige Heilung. 2 Monate später fühlte sich die Frau abgespannt und klagte über Ohrensausen. Mit diesem Zustande verrichtete sie noch drei Monate ihre Hausarbeiten und ging dann zur Behandlung in eine Klinik.

Befund und Verlauf: Stark anämische Patientin, Leber und Milz nicht palpabel, Wassermann-Reaktion im Blut und Liquor negativ, keine pathologischen Reflexe, Sensorium und Psyche normal. Multiple Hämorrhagien über den ganzen Körper regellos verteilt, besonders an den unteren Extremitäten. Die Hämorrhagien waren am Thorax punktförmig, an den Beinen bis handtellergroß. Ausgedehnte frische Konjunktival- und Retinablutungen. Am 28. Dezember setzte zur normalen Zeit die Menstruation mit sehr reichlichem Blutverlust ein. Da diese Uterusblutung unverändert anhielt, wurde von dem beigezogenen Gynäkologen auf dessen Anraten die supravaginale Uterusamputation vorgenommen. Aus Indikatio vitalis wurden vom Dezember bis Februar 8 Bluttransfusionen mit einer Gesamtblutmenge von 5,2 l ausgeführt. Die Patientin ertrug diese Transfusionen immer reaktionslos; während der Transfusion empfand sie immer ein angenehmes Rieseln in den Lippen, Ohren, Nasen- und Zungenspitze. Blieb die Erythrozytenzahl unter dem Wert von 1 000 000, so trat regelmäßig Ohrensausen auf. Die weiteren therapeutischen Maßnahmen bestanden in der Applikation von Koagula, Lateina und Calcium.

Langsam besserte sich der Zustand, und Anfang März verließ die Patientin in leidlicher Verfassung die Klinik und erholte sich zu

Hause ohne jegliche therapeutische Maßnahmen noch weiter. Über das Verhalten des Blutstatus während der klinischen Behandlung nachfolgende Zusammenstellung:

Datum	18. 12. 1931	4. 1. 1932	11. 1. 1932	19. 1.27. 1. 1932 1932	29. 1. 1932	6. 2. 1932	29. 2. 1932	11. 3. 1932	19. 5. 1932	12. 12. 1932
Hämoglob. % . . .	25	26	20	42 17	32	39	45	54	68	107
Rote in Millionen .	0,99	1,0	1,0	1,5 1,0	1,4	1,8	1,9	1,9	2,9	4,1
Leukozyten . . .	2 400	1 900	1 400	1 900 2 000	1 900	2 100	3 400	3 200	5 700	5 300
Segmentkernige % .	13,7	17,0	15,5	26,0 38,5	27,5	40,5	34,3	35,3	24.3	43,6
Stabkernige % . .	3,0	3,5	4,0	26,0 6,5	7,0	3,0	2,7	6,0	4,3	4,0
Myelozyten % . .	—	—	—	— —	—	0,5	0,3	0,3	—	—
Eosinophile % . .	—	0,5	—	1,0 3,0	4,0	5,5	9,7	12,3	10,3	8,0
Lymphozyten % . .	78,0	72,5	73,5	67,0 46,0	54,0	41,5	45,3	35,0	55,3	26,7
Monozyten % . . .	5,0	5,0	7,0	6,0 5,5	6,5	8,5	7,7	10,7	5,5	16,0
Plasmazellen % . .	0,3	1,5	—	— 0,5	1,0	1,0	—	0,3	—	1,7
Thrombozyten % .	2 300	—	—	7 500 —	—	11 000	10 000	25 000	38 000	45 000

Besonders interessant ist in diesem Fall das späte Auftreten der Blutschädigung. Erst 5 Monate nach der letzten Salvarsaninjektion der zweiten Kur suchte Patientin ärztliche Hilfe auf. Es ist ja auch hinreichend bekannt, daß das Krankheitsbild längere Zeit symptomlos verlaufen und dem akuten Stadium eine Latenzzeit vorangehen kann.

Frank sagt, daß der Beginn des Versagens der Marktätigkeit lange zurückliegen kann, bevor der Kranke den Arzt aufsucht. Erwähnenswert ist weiterhin die im Anschluß an die Operation aufgetretene Granulozytenausschwemmung. Nach Merkelbachs Ansicht ist diese Erscheinung wahrscheinlich ein Hinweis darauf, daß nach Milzexstirpation eine Zunahme der Granulozyten, die nur über kürzere Zeit anhält, lediglich auf den operativen Eingriff als solchen zurückzuführen ist.

Diesen beschriebenen Fall kann man wohl mit Recht das Bindeglied zwischen den ganz leichten und den letal endenden Formen toxischer Knochenmarksschädigung infolge Salvarsan auffassen.

Von ausgesprochener myelotoxischer Wirkung sind außer Benzol und Salvarsan die Röntgenstrahlen und die radioaktiven Substanzen. Der besondere Einfluß der Röntgenstrahlen auf die weißen Blutkörperchen ist durch die Beobachtung von Senn gelegentlich der Behandlung eines Falles von myeloischer Leukämie erkannt und insbesondere durch die Tierversuche von Heinke bestätigt worden. Die isolierte Milzbestrahlung genügt, um bei der myeloischen Leukämie Normalisierung des weißen Blutbildes und symptomatische Heilung hervorzurufen. Durch die Röntgenbestrahlung muß also aus der Milz ein chemisches Agens entwunden werden, das die hyperblastische Wucherung im Knochenmark zurückdrängt. Wird aber dieser endogene Stoff in zu großer Menge frei, so wird er zum Gift, welches über die Zurückdämmung der leukämischen Hyperplasie hinaus eine Reduktion der normalen Zellmengen, schließlich eine Markverödung, mit anderen Worten, das Umschlagen der Leukämie in eine Panmyelophthise bewirkt.

Die Befunde nach Röntgenstrahlen decken sich ziemlich mit denen nach Radiumeinwirkung. Über die Beeinflussung des normalen Blutbildes durch die verschiedenen Strahlen liegen zahlreiche experimentelle Tierversuche von Linser, Helber u. a. vor. Danach erweisen sich die weißen Blutkörperchen auch in normalem Blut gegenüber den Röntgenstrahlen als sehr empfindlich. Nach Schwarz und Siebenrock tritt bei Menschen, die jahrelang dem Einfluß von Röntgenstrahlen ausgesetzt sind, eine leichte Verminderung der Leukozyten auf mit besonderer Beteiligung der Neutrophilen bei relativer und absoluter Zunahme der Lymphozyten. Die Zerstörung der Leukozyten konnte auch im Reagenzglas gezeigt werden, wenn man weiße Blutkörperchen aus normalem Blut und leukozytenreiche Exsudate der Bestrahlung aussetzte. Andererseits ist vorübergehende Zunahme als erste Reaktion auf die Strahlenwirkung und nachträglicher Rückgang der Leukozyten festgestellt worden.

Nach Corradini ist ein Absinken der Leukozyten von 1000 bis 2000 pro cmm schon nach diagnostischen Röntgenaufnahmen zu beobachten. Corradini hält aber diese Leukopenie nicht für eine Schädigung der Leukozyten bzw. der Leukopoese, sondern durch ungleiche Verteilung infolge Schocks bedingt, zumal die Veränderungen

nach drei Stunden wieder ausgeglichen sind. Von einer im wesentlichen gleichen Wirkung auf das weiße Blutbild sind die Radiumstrahlen. Anfänglich Leukozytose und dann Leukopenie. Bei wiederholten Radiumbestrahlungen fallen die Anfangsleukozytosen immer schwächer aus. Je länger die Bestrahlung fortgesetzt wird, desto ausgesprochener wird schließlich auch eine Umkehrung des Verhältnisses der Leukozytenwerte; es tritt eine starke Verminderung der Neutrophilen und prozentuale bis absolute Lymphozytose ein.

Im allgemeinen werden die nachweislich durch Strahlenwirkung erzeugten Leuko- und Erythrozytosen als vorübergehende Reizerscheinungen aufgefaßt werden müssen (Viktor Schilling). Wichtig ist jedenfalls die Neigung zur Leukopenie, Anämie, Thrombopenie und in schwersten Fällen zur Panmyelophthise.

Daß man mit Hilfe von Röntgenstrahlen bei Tieren hochgradige Zellzerstörung in den blutbereitenden Organen hervorrufen kann, ist seit den grundlegenden Studien von Heinke wohl bekannt. Das gleiche läßt sich auch durch die von Thorium emittierten Strahlen erzielen, durch welche das Blut seiner Leukozyten völlig beraubt werden kann. Pappenheim, Hirschfeld und Meidner haben hierüber vielfach bestätigte Forschungen betrieben. Es machte sich bald bemerkbar, daß die farblosen Elemente viel empfindlicher sind als die roten Blutkörperchen. Milchner und Moser haben ebenfalls angegeben, daß bei geeigneten Dosierungen auch die Hämoglobin führenden Zellen des Markes, Megalo- und Normoblasten, viel resistenter sind als die Zellen der Myeoliden-Reihe. Die bei den Tierexperimenten verwendeten Strahlenreihen waren aber so groß, daß auch intensivste therapeutische Bestrahlungen kaum ähnliche Wirkungen aufweisen könnten.

Daß aber durch Summationswirkung auch beim Menschen schließlich irreparable Knochenmarksschädigungen zustande kommen können, lehrt das Beispiel eines großen italienischen Radiologen. Die Italiener Gavazzeni und Minelli haben eine so klassische Schilderung dieses weltbekannten Falles gegeben, daß die ausführliche Wiedergabe dieses Falles angebracht ist. „Es handelt sich um Dr. Emilio Tiraboschi, der 14 Jahre lang Radiologe des Opdale Maggiore gewesen war. In der Familien- und der eigenen Anamnese ist nichts von Besonderheit. Tiraboschi war einer der ersten, die sich für Röntgenstrahlen interessierten, und schon 1898 richtete er im Opdale Maggiore ein großes Röntgeninstitut ein, in dem er täglich mehrere Stunden arbeitete. Da er sich besonders mit Knochenaufnahmen beschäftigte, benutzte er fast immer harte Röhren mit penetrierender Strahlung. Er hatte seine Laufbahn als Radiologe zu einer Zeit begonnen, wo man nur ganz unvollkommen die schädigenden Wirkungen der Röntgenstrahlen kannte. Aber auch späterhin mied er aus übermütiger Sorglosigkeit jeden Röntgenschutz. Schon in den ersten Jahren zeigten sich bei ihm im Gesicht Erscheinungen von Radiodermatitis auf der linken Seite mit starker Pigmentierung, und noch stärker trat die Radiodermatitis an der linken Hand auf, entwickelte sich aber nicht voll bis zu den charakteristischen Läsionen der

Röntgenhand. Die Lokalisation der Radiodermatitis auf der linken Seite erklärt sich leicht daraus, daß Tiraboschi auf dieser Seite mehr den Röntgenstrahlen ausgesetzt war, während er in seitlicher Stellung mit der rechten Hand den Rheostaten bediente, so daß sein eigener Körper die rechte Seite schützte. Es verging längere Zeit, ohne daß sich andere Störungen als die eben erwähnten einstellten. Nur eine Verminderung der Sehschärfe glaubte der Röntgenologe den Röntgenstrahlen zuschreiben zu müssen. Drei Jahre vor seinem Tode wurde er von einer schweren nervösen Erschöpfung befallen, die ihn auf 6 Monate vom Röntgenlaboratorium fern hielt. Ein rechter Grund für diesen Zustand konnte damals nicht gefunden werden. Als er seine Tätigkeit wieder aufnahm, war eine ziemliche Blässe auffallend, die im Gegensatz zu seinem sonst gesunden Aussehen stand.

Als Tiraboschi im Jahre 1911 an den großen Manövern als Kapitän des roten Kreuzes teilnahm, war seine Widerstandskraft sichtlich vermindert. In der Folge vermehrte sich der Kräfteverfall und besonders die Anämie, die in der zweiten Hälfte des Jahres 1912 einen bedrohlichen Charakter annahm, trotzdem übte er seine Tätigkeit als Radiologe auch weiterhin aus, schien aber in letzter Zeit von Schwermut befallen. Da es ihm unmöglich war, sich infolge der nur für Röntgenaufnahmen vorgesehenen Dispositionen des Raumes zu schützen, ging er von jetzt an, sobald die Röhre funktionierte, in das nur durch eine dünne Wand getrennte Nebenzimmer, bis die Aufnahme beendigt war. Er hatte aber trotzdem eine leise Vorahnung des Todes, und mehr als einmal betonte er, daß die Röntgenstrahlen ihn ins Grab bringen werden. Er wollte sich in seinem Stolze nie ärztlich untersuchen lassen, und gegen den Rat seiner Freunde arbeitete er bis zu seinem Tode weiter. In den letzten Tagen seines Lebens bekam er Zahnfleischblutungen. Eines Morgens fühlte er sich sehr schwach und starb." Die Sektion wurde von dem einen Verfasser dieses Berichtes vorgenommen.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Leiche mit regelmäßigem Skelettbau, starker, wachsfarbener Blässe der Haut und der Schleimhäute. Auf dem Rücken der linken Hand zahlreiche kaffeebraun gefärbte Flecken, nicht erhaben, einzelne davon punktförmig, andere davon von 3 mm Durchmesser. Die linke Gesichtshälfte ist von dunklerer Farbe als die rechte und darauf finden sich einige braune Flecken, die denen auf der linken Hand ähneln. Sonst keine Veränderungen auf der Oberfläche. Milz ist klein, Kapsel dünn und glatt, Pulpa spärlich, von dunkelroter Farbe. Beide Hoden sind sehr klein, nur von Haselnußgröße. Ihr Parenchym ist wachsgelb und von weicher Konsistenz. Das Knochenmark der Rippen ist spärlich und von roter Farbe. Die übrigen Organe weisen keine für Strahlenschädigung typischen Veränderungen auf. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete damals: starke essentielle Anämie von unbekannter Ursache. Da ein Blutbefund während des Lebens fehlte, mußte die Hauptaufmerksamkeit auf Milz und Knochenmark gerichtet werden. Ausstriche des Knochenmarkes der Rippen und ebenso Schnitte von decalciniertem Knochen zeigten folgende Befunde:

Die Normoblasten sind sehr spärlich, Fehlen der Megaloblasten. Polynucleaere Leukozyten in verminderter Zahl, Vermehrung der Lymphozyten, speziell derjenigen mit großem Kern, wenig Myelozyten. Pigment und Körnchenzellen häufiger als normal. In der Milz reichlich Pigmentanhäufungen, ein Zeichen für die starke Zerstörung der Blutkörperchen im Blut. In den Hoden überwiegen die atrophischen Follikel mit spärlichen Lymphozyten.

Gavazzenie und Minelli schreiben weiter: „Wir sehen einen Arzt, der 15 Jahre lang ohne Schutzmaßregeln mit harten Strahlen arbeitete. Letztere geben eine genügende Erklärung für die Radiodermatitis an der Wange und der linken Hand ab, die sich übrigens in geringen Grenzen hielt, was sich aus der Anwendung von harten Strahlen ergibt. Diese harten Strahlen erklären auch die ganz außerordentliche Tiefenwirkung, speziell auf diejenigen Organe, von denen man durch das Experiment weiß, daß sie sehr radiosensibel sind, nämlich die Hoden und die hämatopoetischen Organe, Milz und Knochenmark. In diesem Falle zeigte die histologische Untersuchung des Knochenmarkes, das sehr spärlich und von dunkelroter Farbe war, absolut kein Zeichen von erythroblastischer Reaktion. Myeloblasten sind sehr reduziert. Offenkundig ist die Leukopenie, besonders was die polynukleären Zellen anbetrifft, und nebenher geht eine relative Lymphozytose. Aber was vor allem hervorsticht, ist die Atrophie. Es ist ein Knochenmark in Zerstörung, arm an Zellen, dem jede Regenerationsfähigkeit und jedes Verteidigungsmittel fehlt; die Aplasie herrscht überall. Die Milz ist ebenfalls schwer angegriffen, und mit der Reduzierung und dem Verschwinden der Malphigischen Follikel hat auch sie in hohem Maße ihre blutbildende Funktion eingebüßt. Es wirft sich nun die Frage auf, ob die erste Ursache dieser Anämie in den Röntgenstrahlen zu suchen ist. In der Literatur findet man nur wenige Anhaltspunkte darüber bis 1915, doch können sichere Grundlagen für diesen Fall die neueren Blutbefunde bei Radiologen, unter anderem bei Aubertin, liefern, die beweisen, daß bei ihnen die Leukopenie mit Mononukleose ein gewöhnlicher Befund ist. Aber in den atrophischen Testes, welche in ihrer typischen Degeneration wunderbar den experimentellen Tatsachen entsprechen, finden wir sichere Zeugen dafür, daß eine intensive, immer wiederholte Röntgenstrahleneinwirkung auf den Organismus des Röntgenologen stattfand. Und nichts außer den Röntgenstrahlen kann für den pathologisch-anatomischen und histologischen Befund an den Testikeln verantwortlich gemacht werden. Es ist deshalb auch logisch, anzunehmen, daß eine derartige intensive Röntgenwirkung auch auf andere Organe einen schädlichen Einfluß gehabt haben kann. Unter diesen wurden die Milz und das Knochenmark infolge ihrer starken Sensibilität am schwersten getroffen und so zu den atrophischen und destruktiven Zuständen geführt. In diesem Falle kommt das Gesetz von Bergoni und Tribondeau in aller seiner Strenge zur Anwendung, nach welchem die Röntgenstrahlen ihre Wirkung besonders an Organen mit starker reproduktiver Tätigkeit mit langem karyokinetischen

Werdegang und mit nicht ganz fixierter Morphologie und Funktion ausüben, wie sie Testikel, Knochenmark und Milz darstellen."

Der Röntgenologe stark unter den Symptomen schwerster Anämie. Weder die Klinik noch die Anatomie war damals, im Jahre 1915, imstande Rechenschaft über diese Anämie zu geben, für welche alle gewöhnlich in Betracht kommenden ätiologischen Momente, sowohl der perniciösen, als auch der sekundären Anämie, versagten. Nach unseren heutigen Forschungen auf dem Gebiete der Blutkrankheiten waren die Röntgenstrahlen der ätiologische Faktor und die Panmyelophthise die Todesursache.

Auf ähnliche Weise starb, nach Mitteilung von Bordier, 1921 ein Arzt, der 15 Jahre lang in seinem radiologischen Institut arbeitete. Knud Faber berichtete 1923 über den Tod des dänischen Röntgenologen Nordentoft an Panmyelophthise, die sich infolge seiner 12jährigen Tätigkeit in einer Röntgenabteilung entwickelt hatte. Das Blutbild von Nordentoft hatte am Tage vor dem Tode folgende Werte: Hb. 18%, Erythrozyten 1 000 000, Leukozyten 840; Diff.-Blutbild: Polymorphkernige 41%, Lymphozyten 59%.

Nicht jede durch Röntgenschädigung verursachte Aleukia haemorrhagica führt zwangsläufig zum Tode, sondern es kommen auch Heilungen vor, wenn die Krankheit frühzeitig erkannt und die richtigen Indikationen zur Behandlung gestellt werden.

Der Röntgenologe Griesbach behandelte einen 61jährigen Mann wegen einer ausgebreiteten Psoriasis mehrere Monate lang mit sehr großen Dosen von Tangentialstrahlen. Nach einer Woche erkrankte Patient unter Erscheinungen von Schwäche und Blutarmut. Die Psoriasis war inzwischen zurückgegangen. Nach Ansicht des Röntgenologen war die verabreichte Strahlenmenge nicht so groß, um eine Schädigung des Knochenmarkes hervorzurufen. Bei der Blutuntersuchung ergab sich eine Anämie von 40% Hb., bei 2 350 000 Erythrozyten. Im Blutausstrich 32 Segmentkernige, 56 Lymphozyten, keine Blutplättchen. Trotz Verabreichung von Hepatrat, Leber und Arsen stellte sich heftiges Zahnfleischbluten ein, das durch kein Mittel zu beeinflussen war. Im Augenhintergrund ebenfalls beiderseits Blutungen in der Umgebung der Macula lutea, rechts mit starker Verminderung der Sehkraft. Öfters wiederholte Bluttransfusionen brachten nur vorübergehende Besserung. Innerhalb von 6 Wochen wurden ungefähr 5½ l Blut transfundiert. Die Leukozytenzahl schwankte zwischen 1500 bis 1600, Blutplättchen fehlten. Nach 4 Wochen Entfernung der Milz. Operation wurde gut überstanden. Schon 12 Stunden nach dem operativen Eingriff waren vereinzelte Blutplättchen und Normoblasten festzustellen. Die Zahnfleischblutungen hörten schlagartig mit der Milzentfernung auf. Der Patient brauchte keine Bluttransfusion mehr und erholte sich in wenigen Wochen ganz außerordentlich. Der histologische Befund der Milz war folgender: Follikel klein, Pulpa zellreich, Retikulumfasern leicht vermehrt. Sinus schlecht zu differenzieren. Reichlich eosinophile Leukozyten, Plasmazellen, wenig rote Blutkörperchen, keine kernhaltige, ferner

geschwollene Retikulumzellen mit starker Erythrophagozytose und enormer Eisenablagerung. Im ganzen also ein starker Reizzustand mit Phagozytose von roten Blutkörperchen.

Die Besserung des Blutbildes und des klinischen Befundes ist wohl mit Sicherheit auf die frühzeitige Milzentfernung zurückzuführen, die zu einer Zeit vorgenommen wurde, als noch genügend produktionsfähiges Mark vorhanden war.

Bei der Durchsicht des einschlägigen Schrifttums fällt auf, daß schon seit langem bedeutende Forscher die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf das Blut und das hämotopoetische System studiert haben. In Deutschland befaßten sich vorwiegend mit dem Studium über Blutveränderungen die Radiologen Schwarz, Jagic und Siebenrock. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß nach 6jähriger Tätigkeit im Röntgeninstitut eine ausgesprochene Lymphozytose vorhanden ist.

Eine wesentliche Klärung dieser Fragen brachte J. W. Moldawski durch seine Untersuchungen über den Einfluß der Berufsarbeit der Radiologen auf die blutbildende Funktion des Knochenmarkes. Um die chronische Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen zu studieren, machte er Blutuntersuchugen

1. bei dem gesamten Personal der radiologischen Abteilung des Krebsinstitutes an der Charité,
2. bei dem gesamten Personal derjenigen Abteilung der Fabrik der „Auergesellschaft", in welcher radioaktive Substanzen erzeugt und gemessen werden,
3. der Kontrolle halber bei allen Personen, die in der hämatologischen Abteilung des Krebsinstitutes der Charité beschäftigt sind,
4. bei den im Physiko-Mechanischen Institut der ersten Klinik der Charité beschäftigten Leuten.

In den beiden letzt genannten Abteilungen wird weder mit Röntgen- noch mit Radiumstrahlen gearbeitet. In der radiologischen Abteilung des Krebsinstitutes beschäftigten sich nur zwei von den Untersuchten ausschließlich mit radioaktiven Substanzen. Die anderen 17 arbeiteten entweder nur mit Röntgen- oder gleichzeitig mit Röntgen- und Radiumstrahlen.

Bei den Blutuntersuchungen wurden die Erythrozyten, Leukozyten, Blutplättchen, Hämoglobin, außerdem Differentialblutbild und der Färbeindex bestimmt.

Das Untersuchungsergebnis der 19 Personen des radiologischen Institutes war folgendes:

Erythrozyten: In 3 Fällen vermehrt, in 5 verringert, im übrigen normal.

Leukozyten: In 3 Fällen etwas vermehrt, in 7 leicht vermindert, in den übrigen normal.

Lymphozyten: In 14 Fällen vermehrte, in einem Falle verringerte, in den übrigen normale Zahlenwerte.

Monozyten: 7mal Zunahme, sonst normale Werte.

Neutrophile: 16mal verringert, in den übrigen 3 Fällen normale Werte. 4mal wurde Linksverschiebung des weißen Blutbildes mit reichlich stabkernigen Leukozyten nachgewiesen.
Thrombozyten: In 6 Fällen verringerte, in den anderen normale Mengen.
Eosinophile: 3mal vermehrte, 5mal verringerte, im übrigen normale Werte.
Hämoglobin: In 12 Fällen verringert, in den übrigen 5 normal.

Bei diesem Ergebnis zeigt sich, daß bei 11 Personen die Erythrozytenmenge verhältnismäßig höher ist als der Hämoglobingehalt.

Der Blutbefund von 12 Arbeitern, die in den „Auerwerken" radioaktive Substanzen verarbeiten, ergab folgendes Resultat:
Erythrozyten: In 3 Fällen vermehrt, im übrigen normal.
Leukozyten: 9mal subnormale, 3mal normale Menge, 2mal Linksverschiebung.
Neutrophile: In 8 Fällen beträchtliche Verringerung, in 4 Fällen normale Werte.
Lymphozyten: 4mal erhöht, in den anderen Fällen normal.
Monozyten: Bei 5 Personen vermehrt, bei den übrigen normale Menge.
Thrombozyten: In 10 Fällen starke Vermehrung, in 2 Fällen normale Werte.
Hämoglobin: Bei 3 Leuten subnormal, sonst normal.

Bei der Untersuchung der Erythrozyten mit den gebräuchlichen Färbemethoden fanden sich keine Veränderungen hinsichtlich ihrer Struktur. Erst mit Hilfe der supravitalen Färbung konnte der Beweis erbracht werden, daß das erythropoetische System in sämtlichen Fällen nicht in Ordnung war. Es fanden sich nämlich Erythrozyten mit einem fädig-körnigen, blau gefärbten Netzwerk in vermehrter Menge, die Jugendformen darstellen. Allerdings sind immer mehr Zellen mit der sogenannten „Substantia granulo-filamentosa" vorhanden als polychromatische Elemente im Trockenpräparat. Die supravitale Färbung ist also demnach ein sehr feines Reagens für unreife jugendliche Erythrozyten. Wenn man einen Tropfen Blut auf ein Deckgläschen aufträgt und dies auf ein mit konzentrierter alkoholischer Lösung von Azur oder Brillantkresylblau beschickten Objektträger legt, so läßt sich nach kurzer Zeit im Inneren einiger Erythrozyten ein charakteristisches bläuliches Netzgebilde nachweisen. Das Netzgebilde und die Körnung haben seit den Arbeiten von Ehrlich, Pappenheim und Cesaris Demel die Bezeichnung „Substantia granulofilamentosa". Wenn mehr als zwei rote Blutkörperchen mit diesem charakteristischen Netzbilde auf 1000 normale Erythrozyten gefunden werden, so liegt mit Sicherheit im Organismus eine Ursache vor, die eine erhöhte Funktion des Knochenmarkes bewirkt.

Bei allen untersuchten Personen fand Moldawski Erythrozyten mit „Substantia granulo-filamentosa". Die mit Röntgenstrahlen arbeitenden Personen hatten zwischen 4,0 und 24,0%, die mit radioaktiven Substanzen arbeitenden zwischen 3,0 und 8,0%.

Die Ergebnisse Moldawskis an den zwei Gruppen von Personen, die sich systematisch mit der Untersuchung und Behandlung von Kranken mit Röntgenstrahlen wie mit radioaktiven Substanzen beschäftigten, stimmten in bezug auf das weiße Blutbild mit dem Befund anderer Autoren völlig überein. Abnahme der Gesamtzahl der Leukozyten, vorwiegend auf Kosten der Neutrophilen, Zunahme der Lymphozyten, Vermehrung der Monozyten und starke Verringerung der Thrombozyten. Der Hämoglobingehalt ist öfters herabgesetzt.

Bei der Untersuchung der Erythrozyten kam Moldawski zu folgendem Ergebnis:

1. ihre Menge war einige Male erhöht, in anderen Fällen normal bis vermehrt,
2. die supravitale Färbung der Erythrozyten ergab:
   a) daß bei allen berufsmäßigen Radiologen die erythropoetische Funktion des Knochenmarkes erhöht erscheint,
   b) daß diese Funktionsstörung kurze Zeit nach Beginn der systematischen Berufsarbeit einsetzt,
   c) daß die durch die Berufsarbeit hervorgerufene Reizung des Knochenmarkes stabil ist; denn eine 4wöchige Erholung konnte in keinem Falle eine Änderung in der Anzahl der Erythrozyten mit „Substantia granulo-filamentosa" herbeiführen.

Die Untersuchung des Blutes mit der supravitalen Färbung ist eine sehr empfindliche Methode. Mit ihrer Hilfe kann man eine Reizung der erythropoetischen Funktion des Knochenmarkes bereits erkennen, wenn mit der gewöhnlichen Färbung noch keine Veränderungen im roten Blutbild nachzuweisen sind.

J. C. Mottran und T. R. Clarke haben rechnerisch festgestellt, daß jeder Mitarbeiter eines Institutes, wo Radium zu therapeutischen Zwecken verwendet wird, im Laufe von 10 Wochen eine ebenso große Menge von Radiumemanation in seinem ganzen Körper aufnimmt, wie ein wegen Mamma-Krebs behandelter Patient im Gebiet des kranken Organes erhält. Reinberg aus Petersburg nimmt an, daß jeder Röntgenologe im Laufe von 2 Wochen 0,01 bis 0,05 H.E.D. aufnimmt. Bei dem heutigen Stande der Technik werden die Radiologen bei der Herstellung und Anwendung radioaktiver Substanzen in geringerem Maße der Strahlungsenergie ausgesetzt als früher, aber sie nehmen immer noch Strahlen in ihrem Körper auf. Wie viele Beobachtungen gezeigt haben, führen die dauernd auf die Berufsarbeiter einwirkenden Radiumstrahlen und ebenso auch die filtrierten Röntgenstrahlen, von denen ein Teil im Raum zerstreut wird, eine Reizung des Knochenmarkes herbei.

Es ergibt sich also die Schlußfolgerung, daß die Radium- und Röntgenstrahlen in minimalen Dosen einen starken Reiz auf die Funktion des Knochenmarkes ausüben. Hält diese Strahlenwirkung in einer gewissen Stärke längere Zeit an, dann kommt es schließlich nach einem langen Stadium der Reizung zu einer Lähmung des

Knochenmarkes mit nachfolgender Verringerung sämtlicher Blutbestandteile, zur Panmyelophthise.

Die Untersuchung des Personals der hämatologischen Abteilung des Krebsinstitutes und des Physiko-Mechanischen Institutes, wo weder Radium- noch Röntgenstrahlen verwendet werden, ergab keine Besonderheiten des Blutbildes.

Über die Berufsarbeit der Radiologen zieht Moldawski auf Grund seiner eingehenden Studien folgende Schlüsse:

1. bei allen Personen, die systematisch mit Röntgenapparaten oder radioaktiven Substanzen arbeiten, tritt sehr bald nach Beginn ihrer Berufsarbeit ausnahmslos eine Reizung des Knochenmarkes ein;
2. die Reizung äußert sich zunächst in einer erhöhten Regeneration der Erythrozyten, die schon bei ihrem Beginn durch das Verfahren der supravitalen Färbung genau nachgewiesen werden kann;
3. das Arbeiten mit radioaktiven Substanzen führt zu einer wesentlich geringeren Reizung des Knochenmarkes als das Arbeiten mit Röntgenapparaten;
4. die Schwere der Knochenmarksreizung hängt einerseits von den Arbeitsverhältnissen, wie Dauer des Arbeitsaufenthaltes im Röntgenzimmer, Beschaffenheit der Apparate, Charakter der Strahlen, Schutzvorrichtungen, andererseits von der konstitutionellen Reizbarkeit des Knochenmarkes bei den betreffenden Personen ab;
5. die Reizung des Knochenmarkes äußert sich zunächst in der Hyperfunktion desselben. Nach einiger Zeit setzt dann eine Ermüdung ein, die in der Leukopenie und in der Verringerung der Menge der vom Knochenmark produzierten polymorphkernigen Leukozyten zum Ausdruck kommt. Das letzte Stadium einer dauernden und hochgradigen Reizung bildet die Verminderung der Erythrozyten und des Hämoglobins, die Panmyelophthise, die den sicheren Tod herbeiführt. Ihre Entwicklung kann mitunter sehr rasch einsetzen. Sie tritt eben sofort auf, sobald das Knochenmark versagt und unfähig wird, Blutkörperchen zu produzieren;
6. die verhältnismäßige Seltenheit der Fälle von Panmyelophthise und deren tödlicher Ausgang bei berufsmäßigen Radiologen erklärt sich durch die hochgradige Zähigkeit des Knochenmarkes, das nur bei konstitutionell veranlagten Menschen bis zur völligen Erschöpfung erlahmt.

Die Prognose des Leidens ist infaust. Nur dort, wo wir die Noxen kennen, bei der Benzol-, Salvarsan- und Röntgenaleukie, kann nach Ausschaltung des Giftes auf eine Restitutio gerechnet werden, falls der Krankheitsprozeß nicht zu weit fortgeschritten ist. Bei den

schweren Fällen und vor allem bei der kryptogenetischen Form hat man gelegentlich die Milzexstirpation ausgeführt. Den Anlaß zu diesem operativen Eingriff gab die Meinung Franks, daß die Milz auf die Produktion der Thrombozyten im Knochenmark einen schädlichen Einfluß ausübe; dabei ließ er die Frage offen, ob diese schädigende und hemmende Wirkung der Milz hormonal oder anderweitig zu erklären ist. Katznelson und Eppinger sind anderer Ansicht; sie glauben, daß die Thrombopenie durch eine gesteigerte Thrombozytolyse in der Milz verursacht wird.

Die Milz ist auch heute noch ein Organ, dessen Funktion uns nur in sehr groben Umrissen bekannt ist. Unsere heutigen Kenntnisse sind soweit gediehen, daß es kein notwendiges, aber ein nützliches Organ ist. Die Exstirpation hat keine nennenswerten nachteiligen Folgen für den Organismus, wohl aber beeinflußt sie die Eigenschaften des Blutes. Leider herrscht unter den von zahlreichen Autoren angegebenen Resultaten keine rechte Übereinstimmung. Aus dem Grunde stellte Jamamoto in Japan über den Einfluß der Milzexstirpation auf die Erythrozyyten-, Thrombozyten-, Leukozytenzahl und den Hämoglobingehalt umfangreiche Versuche bei Kaninchen an. Die Resultate waren folgende:

Bei der Splenektomie nimmt die Erythrozytenzahl ungefähr zwei Wochen zu und fällt dann wieder auf den anfänglichen Wert zurück. Kernhaltige rote Blutkörperchen und polychromatophile Normablasten treten nur selten auf. Die Leukozyten- und Thrombozytenzahl geht mit der Erythrozytenzahl parallel. Der Hämoglobingehalt macht ähnliche Schwankungen wie das Zahlenverhältnis der roten Blutkörperchen. Aus diesen Versuchen zieht Jamamoto den Schluß, daß die Milz normalerweise die Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten zerstört, weil die Entfernung dieses Organes die Vermehrung dieser drei Blutelemente zur Folge hat.

Auch an Menschen ist oft bewiesen, daß im unmittelbaren Anschluß an die Milzexstirpation eine deutliche Besserung des Blutbildes eintrat. Über die Enderfolge aber ist in der einschlägigen Literatur leider wenig geschrieben. Zwar finden sich einige Mitteilungen über sofortige und mehr oder weniger kurzfristige Erfolge bzw. Mißerfolge, dagegen liegen Nachuntersuchungen nach längerer Zeit nicht vor. Gerade die Spätuntersuchungen könnten unsere Indikationsstellung zur Milzexstirpation verstärken.

Da nach unseren bisherigen Erfahrungen kein besseres Behandlungsverfahren vorhanden ist, bleibt auch weiterhin trotz der geringen Erfolge die Milzentfernung die einzige therapeutische Möglichkeit bei der Panmyelophtise. Die Splenektomie ist in einer Reihe von Fällen auch dann angebracht, wenn von vornherein nur ein zeitlicher Erfolg zu erwarten steht, der mit anderen Mitteln nicht zu erzielen ist. Denn der mit der Milzentfernung auf das Knochenmark gesetzte kräftige Reiz kann das ganze Krankheitsbild günstig beeinflussen. Ganz allgemein übt der Ausfall der Milzfunktion eine günstige Wirkung auf die Blutstillung aus. Außerdem wirkt die Milz-

entfernung auf das Knochenmark. Es kommt zu einer oft sehr erheblichen Zunahme aller Zellen im Blut; rote, weiße Blutkörperchen und Plättchen werden oft krisenartig ins Blut ausgeschüttet, oft in unreifem Zustande. Vor allem ist ganz typisch und sehr konstant das Auftreten von sogenannten „Jollykörperchen", von Erythrozyten, die kleine Kernreste enthalten. Diese Zellen bleiben sehr lange im Blut Entmilzter nachweisbar; auch die Vermehrung der Lymphozyten und der Eosinophilen hält meistens länger an, im übrigen entspricht aber der Blutbefund ziemlich bald nach dem Eingriff wieder dem normalen. Ob und wie der günstige Einfluß der Splenektomie auf die Blutstillung und die Knochenmarkstätigkeit zustande kommt, ist bislang nicht entschieden. Jedenfalls läßt sich nicht verkennen, daß Verlust der Milz einen starken Reiz für das Knochenmark bedeutet. Man hat angenommen, daß der Ausfall irgendwelcher, das Knochenmark hemmender Hormone, etwa von den Sinusendothelien, sich geltend macht. Vorbedingung für die Milzentfernung ist allerdings, daß die Patienten nicht zu spät in Behandlung kommen und daß der operative Eingriff zu einer Zeit vorgenommen wird, wenn noch reaktionsfähiges Knochenmark vorhanden ist. Im übrigen kann man Bluttransfusionen und Reizkörpertherapie anwenden, ohne sich über das Problematische dieser Maßnahmen Illusionen zu machen. —

Am Städt. Robert-Koch-Krankenhause wurden im Laufe der letzten drei Jahre 3 Fälle von Panmyelophthise beobachtet, deren Krankengeschichte ich kurz schildern will.

Fall 1. Frau Erika Kühne, 38 Jahre.

Fam. Anam.: Eltern, Geschwister und Kinder gesund.

Eigene Anam.: Als Kind Windpocken und Lungenentzündung.

Menses mit 15 Jahren, immer regelmäßig.

1919 und 1923 normale Geburten. Kein Abort und keine vener. Infektionen.

1927: Reißen in den Armen.

1922: Tonsillektomie.

1924: Entzündung beider Kniegelenke.

1929: angeblich Gicht. Gelenke waren geschwollen und schmerzhaft. Seit März 1932 lebt Patientin von ihrem Mann getrennt, deshalb viele Aufregungen und „nervöse" Unterleibsstörungen. Nach einer heftigen Auseinandersetzung mit ihrem Mann im März 1933 setzte die zur Zeit bestehende Periode plötzlich einige Tage aus und trat dann mit einer Stärke wieder auf wie noch nie zuvor. Die nächsten Perioden waren weiter regelmäßig, aber sehr stark. Die Haut des Gesichtes und des ganzen Körpers wurde allmählich alabasterartig weiß; außerdem traten kleine stecknadelkopfgroße Hautblutungen und leichtes Nasenbluten auf. Ab Juni 1933 reichlich Blut im Stuhl. Die Darmblutungen wurden im Antonius-Kranken-

haus in Karlshorst mit Gelatinespritzen beseitigt. Die Stärke der Menses hielt aber trotz Calcium und Secale an. Am 7. Juli wieder Nervenzusammenbruch. Einige Tage danach verließ Patientin das Krankenhaus und fühlte sich bis auf allgemeine nervöse Störungen ganz gut. Letzte Periode am 13. September wiederum sehr stark. Zur gleichen Zeit heftige Zahnfleischblutungen, besonders beim Essen und Zähneputzen. Außerdem in letzter Zeit starkes Herzklopfen und Temperaturen öfters über 38,0 Grad. Seit der bestehenden „nervösen" Unterleibsstörung schlechter Appetit und starke Gewichtsabnahme.

Status bei der Aufnahme.

Kleine, zierliche Frau in sehr schlechtem Allgemeinzustande. Haut äußerst blaß, keine Hautblutungen sichtbar.

Augen: Katarakta complicata, Choreoretinitis, Maculablutungen.

Mundhöhle: Starke Blutungen aus Zahnfleisch und Schleimhäuten des Gaumens.

Herz: Grenzen normal, Aktion regelmäßig, Tachycardie, systol. Geräusch über dem ganzen Herzen.

Leib: Leber und Milz nicht palpabel. sonst kein pathol. Befund.

Verlauf.

22. 9. 33: Patientin ist in sehr erregtem Zustande und speit viel Blut aus. Blutbild: Hb. 19%, Erythrozyten 750 000, Leukozyten 4050. Diff. Blutbild: Jug. 3, Stab. 20, Seg. 39, Lymph. 34, Mon. 4, Thromb. 9730. Gerinnungszeit unter 2,5 Minuten. Wegen der starken Anämie wird eine Bluttransfusion von 500 ccm vorgenommen. Kurz danach stehen die Blutungen.

23. 9.: Temperatur 38,0 Grad. Die Haut ist etwas dunkler geworden. Urinbefund: Sed.: Reichlich Epithelien, einige Leukozyten, ganz vereinzelt Erythrozyten. Bilirubin-, Gallenfarbstoff nicht vermehrt.

24. 9.: Blutaussaat auf Keime negativ.

26. 9.: Wa.-Reaktion negativ. Zunahme der Zahnfleischblutungen. Erythrozytenzahl und Hb. weiter gefallen. Bluttransfusion. Zahnfleischblutungen hören auf.

29. 9.: Fieberanstieg. Patientin wird zur Milzexstirpation auf die chirurgische Abteilung verlegt. Hb. 34%, Erythrozyten 1 600 000, Leukozyten 1475.

30. 9.: Operateur: Herr Professor Baetzner. Rippenrandschnitt links. Die Milz läßt sich leicht herausnehmen. Die hintere konkave Fläche wird nach außen gewälzt und hier wird mit der Unterbindung begonnen. Unterbindung der Gefäße ohne Schwierigkeiten, nur aus der Milz entleeren sich einige Tropfen Blut, parenchymatöse Blutungen.

Histologisches Ergebnis: Deutliche Zeichen eines gesteigerten Blutzerfalles, Follikel sind ziemlich klein, ausgedehnte helle Keim-

schicht, darum ein weißer Lymphozytenwall. Reticulaerer Apparat proliferiert. Erythrophagocytose öfters zu sehen. Hämosiderin liegt meistens in der Pulpa.

1. 10.: Befinden zufriedenstellend. Leib weich, Temperatur 37 Grad. Mehrmals Kohlensäure zur besseren Durchlüftung der Lunge.

3. 10.: Hb. 20%, Erythrozyten 1 365 000.

4. 10.: Verschlechterung des Blutbildes, wieder Zahnfleischblutungen.

7. 10.: Bluttransfusion. Operationswunde ist reaktionslos und verheilt p.p.

Trotz häufiger Nucleotratinjektionen und Bluttransfusionen andauernd Zahnfleischblutungen und Nasenbluten. Keine wesentliche Besserung des Blutbildes.

16. 11.: Verlegung ins Prißnitz-Krankenhaus in Mahlow.

10. 12.: Patientin hat nach einem geringen Stoß gegen die Nase starkes Nasenbluten bekommen, das nur durch Dauertamponade zu stillen ist.

17. 12.: Die gynäkologische Untersuchung wegen der bedrohlichen Uterusblutungen ergibt: Retroflexio fixata, linkes Adnex verkürzt.

17. 1. 34: Weitere Verschlechterung des Blutbildes.

3. 2.: Hb. 17%. Hautfarbe blaßgelb. Patientin fühlt sich sehr matt, klagt über Schwindel beim Aufrichten.

29. 2.: Starke Unruhe und schlechter Schlaf.

5. 3.: Immer noch häufig Zahnfleischblutungen und verstärkte Menses. Blutstillende Mittel und Secalepräparate haben keinen Erfolg. Andauernd sexuelle Reizerscheinungen.

20. 3.: Bluttransfusion und Leberpräparate bringen vorübergehende Besserung des Blutstatus. Hb. 30%, Erythrozyten 1 200 000, Leukozyten 3600.

21. 4.: Patientin ist sehr matt, bisweilen leichte Dämmerzustände.

30. 4.: Hb. 25%, Erythrozyten 1 500 000, Leukozyten 1800, Lymph. 60%, Segm. 33%, Stabk. 7%.

3. 5.: Bei der Entlassung war das Allgemeinbefinden zufriedenstellend. Patientin wurde auf eigenen dringenden Wunsch entlassen zwecks Uterusexstirpation, da nach ihrer Beobachtung die Verschlechterung jedesmal nach der Periode infolge des großen Blutverlustes eintrat.

Kurze Zeit nach der Entlassung aus dem Prißnitz-Krankenhaus starb Patientin. Der genaue Todestag und der Sektionsbefund ist leider nicht bekannt. Vorübergehende Besserungen brachten Bluttransfusionen. Milzexstirpation und sonstige Therapie versagten vollkommen. Ätiologie unbekannt.

Blutstatus.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	Thrombozyten	Jug.	Stabk.	Segm.	Lymphozyt.	Monozyt.
22. 9. 33	19%	750 000	4 050	9 730	3	20	39	34	4
27. 9.	30%	1 385 000	1 750	—	6	14	22	57	1
4. 10.	20%	1 150 000	2 600	—	6	20	22	50	2
16. 10.	18%	935 000	3 300	17 000	5	16	9	69	1
1. 11.	22%	1 119 000	3 275	—	3	18	5	76	3
10. 11.	14%	820 000	6 150	—	—	—	—	—	—
17. 11.	27%	1 300 000	4 200	—	4	9	13	66	8
11. 12.	25%	1 140 000	4 000	14 000	2	2	40	50	6
1. 1. 34	15%	1 000 000	2 400	—	1	—	42	56	1
13. 2.	27%	1 300 000	4 200	—	2	16	24	52	6
20. 3.	30%	1 200 000	3 600	—	1	10	11	76	2
19. 4.	15%	350 000	3 000	—	2	10	16	72	—
3. 5.	25%	1 500 000	1 800	10 000	—	7	33	60	—

Fall 2. Gerda Fehlau, 13 Jahre. Aufnahme am 26. 2. 35.

Mit 3 Jahren Diphtherie. Häufig Halsentzündungen. Seit Mitte Februar wieder Halsschmerzen, starke Magenbeschwerden und leichtes Fieber. Bei der Aufnahme Rötung des Rachens. Sonst keine Besonderheiten des Befundes. Anfang März öfters Nasenbluten und Blut im Stuhl. Nach Abklingen der Angina im Blutbild 1800 Leukozyten, 2 800 000 Erythrozyten und 58% Hb. Das Nasenbluten wird täglich stärker, nach Clauden keine Besserung.

3. 4.: 1350 Leukozyten, 2 130 000 Erythrozyten, 42% Hb. Diff. Blutbild: 87% Lymph., 10% Segm., 3% Stabk.

8. 4.: 35/10 ccm Nukleotrat. Starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Temperaturanstieg auf 40,2 Grad.

Leukozytensturz auf 500. Erythrozyten 2 130 000, Hb. 44%, Thrombozyten 100 000.

Wegen der durch das Blutbild festgestellten Panmyelophtise wurde am 11. 4. von Herrn Professor Baetzner die Milz exstirpiert. Die Operation verlief gut, jedoch trat unmittelbar nach dem operativen Eingriff eine linksseitige Pneumonie mit Pleuraerguß auf. Trotz des schweren Infektes zeigte das Blutbild bereits 12 Tage nach der Milzexstirpation eine deutliche Besserung.

20. 4.: 1550 Leukozyten, 2 310 000 Erythrozyten, 48% Hb. Häufige Bluttransfusionen, Campolon und Traubenzuckerinjektionen.

29. 4.: 1700 Leukozyten. Diff. Blutbild: 2% Eos., 3% Jugendl., 12% Stabk., 12% Segm., 68% Lymph., 3% Mono.

11. 5.: Über der linken Lunge immer noch mäßige Dämpfung. 3000 Leukozyten, 2 030 000 Erythrozyten, 37% Hb. Diff. Blutbild: 1% Eos., 1% Jugendl., 24% Stabk., 24% Segm., 49% Lymph., 1% Mono.

17. 5.: Mäßige Besserung des Allgemeinbefindens. 5000 Leukozyten. Diff. Blutbild: 1% Eos., 3% Jugendl., 31% Stabk., 25% Segm., 38% Lymph., 2% Mono.

25. 5.: Abszeß in der linken Thoraxseite. Über der linken Lunge Bronchialatmen. Röntgenaufnahme ergibt: Pleuritis exsudativa links, subphrenischer Abszeß im linken Oberbauch.

28. 5.: Verlegung auf die chirurgische Abteilung zur Rippenresektion und Eröffnung des Abszesses. Blutbild: 8150 Leukozyten, 2 510 000 Erythrozyten, 47% Hb. Diff. Blutbild: 1% Jugendl., 19% Stabk., 49% Segm., 24% Lymph., 7% Mono, 600 000 Thrombozyten.

19. 6.: Erheblicher Rückgang des Pleuraexsudates.

27. 6.: Gute Verheilung der Operationswunde und völliges Wohlbefinden des Kindes.

29. 6.: Leukozyten 10 000, Erythrozyten 3 660 000, Hb. 70%. Diff. Blutbild: 3% Eos., 12% Stabk., 31% Segm., 44% Lymph., 9% Mono., Thrombozyten 516 000.

2. 7.: Das Kind wird fieberfrei bei gutem Allgemeinbefinden aus dem Krankenhaus entlassen.

Bei diesem Kinde war die Ursache der Panmyelophthise nicht zu klären. Da das für diese Krankheit typische Nasenbluten durch kein Mittel zu beheben und die Verschlechterung des Blutbildes trotz Bluttransfusionen nicht aufzuhalten war, wurde von Herrn Professor Baetzner die Milzexstirpation vorgenommen. Obgleich unmittelbar nach der Operation eine Pneumonie auftrat, war eine deutliche Besserung des Blutbildes mit nur geringen Schwankungen zu verzeichnen. 8 Wochen nach der Milzentfernung waren die Blutbestandteile fast normal. Eine im August vorgenommene Kontrolle zeigte ganz normale Blutwerte: 8000 Leukozyten, 4 300 000 Erythrozyten, 82% Hb. Diff. Blutbild: 2% Eos., 10% Stabk., 45% Segm., 36% Lymph., 7% Mono. Die Wiederherstellung der normalen Blutwerte und damit die Heilung der Panmyelophtise ist in diesem Falle lediglich auf die Milzexstirpation zurückzuführen.

Fall 3. Fräulein Gertrud Kluta, Verkäuferin, 19 Jahre.

Fam. Anam.: o. B.

Eigene Anam.: Kinderkrankheiten: Masern und Keuchhusten.

Mit 10 Jahren wegen Lungenentzündung 6 Monate Landaufenthalt. Menarche mit 13 Jahren, immer regelmäßig bis 15. Lebensjahr. ½ Jahr Pause, danach wieder normal. Dauer 3 bis 4 Tage, jeden 28. Tag. Sonst immer gesund gewesen.

Im August vorigen Jahres wurde an Patientin ein Sittlichkeitsverbrechen begangen. Infolge eines coitus per anum kam es zu einem Mastdarmriß. Die Wunde schmerzte anfangs stark, verheilte aber bald wieder, und es blieben keine Beschwerden davon zurück. Patientin ging kurze Zeit darauf in ein Arbeitsdienstlager. Etwa 3 Wochen nach der Vergewaltigung (Ende September) trat am After ein Geschwür auf, das von einer Ärztin als Furunkel behandelt wurde, obgleich es auch nicht die geringsten Schmerzen verursachte. Das Geschwür, der Primäraffekt, heilte mit einer kleinen Narbe

wieder ab, und 3 Wochen später bekam Patientin einen Ausschlag ohne Juckreiz über den ganzen Körper mit Ausnahme der Hände und des Gesichtes. Die zugezogene Ärztin äußerte Verdacht auf Lues und machte eine Wa.-Reaktion. Ergebnis: positiv. Die Periode, die bislang immer regelmäßig war, blieb von Anfang September aus. Patientin wurde sofort nach der positiven Lues-Reaktion in ein Krankenhaus verlegt und dort vom 1. 11. bis 31. 12. 35 einer Salvarsankur unterzogen. Der Ausschlag ging vollständig zurück, Patientin sah nach der Kur gesund und frisch aus und fuhr zu ihren Eltern nach Berlin zurück.

Vom 14. 1. bis 20. 4. 36 wurde im Hauptgesundheitsamt in der Fischerstraße die zweite Salvarsankur gemacht. Während bei der ersten Behandlung das Allgemeinbefinden sehr gut war, traten jetzt Ermüdungserscheinungen, Mattigkeitsgefühl, Gewichtsverlust und allmählich zunehmende Blässe auf. Die Menstruation setzte nach 4 Monaten Pause wieder ein und war im Januar und Februar ganz normal. Ihren Beruf als Verkäuferin konnte sie nur noch mit größter Anstrengung ausüben, die Erschöpfungszustände nahmen dauernd zu, die Blässe wurde von Woche zu Woche hochgradiger. Im März hörte die Menstruation nicht wie bisher nach 4 Tagen auf, sondern hielt unvermindert über 3 Wochen an. Ende März traten an den Füßen und am Oberschenkel Flecke mit tief blauer Verfärbung auf. Schmerzen verursachten diese Flecke nicht, aber sie vergrößerten sich auf Druck. Auch das Zahnfleisch wurde empfindlich, beim Zähneputzen war immer Blut auf der Bürste und im April blutete das Zahnfleisch auch ohne mechanische Beanspruchung. Hin und wieder auch leichtes Nasenbluten, eine Erscheinung, die bisher noch nicht aufgetreten war.

Seit der letzten normalen Periode im März sickerte kontinuierlich ein dünner Blutstrom aus der Vagina mit nur kurzen Unterbrechungen von 1 bis 2 Tagen. Trotz häufiger Mundspülungen mit Adstringentien und vorsichtigem Schneuzen blieben die Blutungen des Zahnfleisches und der Nase bestehen. Patientin wurde infolge dieses Zustandes sehr nervös, litt unter Kopfschmerzen und Schwindelanfällen bei geringsten Anstrengungen. Die allgemeine Blässe wurde immer bedrohlicher, ebenso die Blutungen aus der Vagina. In der Nacht vor der Aufnahme, am 6. 5. 36, floß das Blut plötzlich im großen Schwall aus dem Genitale, es gingen dabei auch große Blutstücke ab. Der Arzt ordnete wegen des lebensgefährlichen Zustandes die sofortige Überführung in die hiesige Frauenklinik an. Trotz andauernder Blutungen war bislang von keinem Arzt eine Blutuntersuchung vorgenommen oder ein Verdacht auf eine Blutkrankheit geäußert worden.

Status.

Mittelgroßes pastöses Mädel in gutem Ernährungszustand und mäßigem Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Crines rubrae. An den Beinen, besonders an den Oberschenkeln,

reichlich subkutane Blutungen von dunkelblauer Farbe. Keine Varicen, Drüsenschwellungen oder Exantheme.

K o p f : Pupillen gleich weit, rund, prompte Reaktion auf Licht und Konvergenz. Zunge und Rachenorgane blaß, Tonsillen etwas vergrößert, Zahnfleischblutungen.

T h o r a x : Systolisches Geräusch über allen Ostien. Lungen: normal.

A b d o m e n : Weich, gut eindrückbar, keine pathologischen Resistenzen. Leber und Milz nicht palpabel.

Reflexe etwas träge. Extremitäten gut beweglich.

G e n i t a l e : Uterus liegt in leichter Retroversio, ist von normaler Größe und mäßig oedematös. Wegen der starken Empfindlichkeit — virgo intacta — Untersuchung in Chloräthyl-Narkose. Aus der Vagina fließt eine große Menge dünnflüssigen Blutes, aus dem Uterus dicke Blutkoagula.

Anschließend Probe-Abrasio. Ergebnis: Keine sichere Diagnose.

9. 5.: Senkung 125/158. Temperatur 38,5 Grad. Wa.-Reaktion negativ. 1 400 000 Erythrozyten. Blutungszeit 30 Minuten. Gerinnungszeit 5 Minuten 7 Sekunden. Thrombozyten 17 080. Hb. und weißes Blutbild wurden nicht bestimmt.

11. 5.: Verlegung auf die 2. Innere Abteilung zur weiteren Klärung des Krankheitszustandes.

Blutbild: Hb. 25%. Erythrozyten 1 210 000, Leukozyten 1600. Diff. Blutbild: Jugendl. 1%, Stabk. 3%, Segm. 5%, Lymph. 89%, Mono. 2%.

Wegen der Schwere des Zustandes sofortige Bluttransfusion von 500 ccm.

12. 5.: Hb. 25%, Erythrozyten 1 200 000, Leukozyten 1420. Diff. Blutbild: Jugendl. 4%, Lymph. 94%, Mono. 2%, Thrombozyten 12 000. Geringe Polychromasie und Anisozytose.

13. 5.: Das Fieber, das am Morgen 38 Grad betrug, steigt am Abend auf 40 Grad. Patientin ist sehr unruhig, benommen und schreit mit kurzen Unterbrechungen laut auf. Auf 0,3 Aspirin Rückgang des Fiebers bis 37,5 Grad. Aus dem Munde ziemlich starker Fötor, die Zunge ist mit Blutborken belegt, starke Blutungen des Zahnfleisches. Aus der Vagina fließt beständig ein hellgelber Blutstrom. Patientin bekommt täglich 2 Eßlöffel Sesamöl zur Anregung der Blutplättchenbildung. Hb. 37%, Erythrozyten 1 659 000, Leukozyten 860. Diff. Blutbild: Jugendl. 4%, Stabk. 7%, Segm. 1%, Lymph. 86%, Mono. 2%. Thrombozyten 20 800. Vereinzelte Polychromasie, toxische Granulation.

14. 5.: Die Blutung aus der Vagina hält unvermindert an. Auch nach Auflegen einer Eisblase und 10 cmm Nucleotrat keine Besserung. Am Abend wieder 40 Grad Fieber. Patientin klagt über starkes Hitzegefühl, über Trockenheit im Halse, wirft blutiges Sputum aus und hat dauernd Brechreiz.

Hb. 37%, Erythrozyten 1 600 000, Leukozyten 640, Thrombozyten 22 300. Diff. Blutbild: Stabk. 4%, Segm. 4%, Lymph. 90%, Mono. 2%.

15. 5.: An den Injektionsstellen haben sich neue blaue Hämatome gebildet, und auch an anderen Körperstellen sind weitere Blutergüsse unter die Haut aufgetreten. Zahnfleisch- und Genitalblutungen. An den Lippen und auf den Tonsillen Diphtherie ähnliche Beläge. Hb. 33%, Erythrozyten 1 430 000, Leukozyten 900, Thrombozyten 11400. Diff. Blutbild: Stabk. 6%, Lymph. 94%.

16. 5.: Die Sehkraft hat plötzlich nachgelassen. Patientin sieht alles verschleiert, sie kann keine Person mehr erkennen. Wieder heftiges Nasenbluten, das durch Tamponade kaum gestillt werden kann. Fieber 41,1 Grad. Die Blässe ist jetzt hochgradig. An den Lippen ein Herpes ähnlicher Ausschlag.

Zur Anregung der Blutbildung Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarkes. Hb. 29%, Erythrozyten 1 160 000, Leukozyten 840, Thrombozyten 4440. Diff. Blutbild: Stabk. 6%, Lymph. 92%, Mono. 2%.

17. 5.: Von den Choanen hängen fingerdicke Blutkoagula in den Rachen herunter. Nach ihrer Entfernung steht die Nasenblutung.

18. 5.: Hb. 26%, Erythrozyten 1 070 000, Leukozyten 500. Diff. Blutbild: Jugendl. 4%, Stabk. 10%, Segm. 10%, Lymph. 74%, Mono. 2%. Im Blutbild ist eine leichte Besserung eingetreten. Befinden sehr schlecht. Temperatur 40,8 Grad. Wiederholung der Röntgenbestrahlung.

19. 5.: Zweite Bluttransfusion von 500 cmm. Unmittelbar danach atmet Patientin ruhiger, die Gesichtsfarbe ist etwas frischer geworden. Die Schwäche ist unverändert, die Kranken ist nicht imstande, eine Hand zu heben. Das Augenlicht ist erloschen. Im Augenhintergrund zahlreiche Blutungen, besonders in der Gegend der Macula. Die Schleimhautblutungen halten unvermindert an.

Hb. 20%, Erythrozyten 905 000, Leukozyten 350, Thrombozyten 4280. Diff. Blutbild: Jugendl. 2%, Segm. 4%, Lymph. 93%, Mono. 1%.

21. 5.: Der Zustand hat sich gegenüber den vorhergehenden Tagen verschlechtert. Der Kreislauf beginnt zu versagen. Patientin hat Todesahnungen und äußert ihren letzten Wunsch: „Ich will nicht seziert werden."

22. 5.: In tiefer Bewußtlosigkeit Exitus.

Einige Stunden vor dem Tode: Hb. 18%, Erythrozyten 1 060 000, Leukozyten 250. Die Sektion wurde wegen Einspruches der Angehörigen nur am Oberschenkelknochen vorgenommen.

Das Mark der Diaphysen des langen Röhrenknochens ist reines Fettmark mit vereinzelten Hämorrhagien. Die histologische Untersuchung zeigt, daß es fast nur aus Fett besteht. Das myelogene Gewebe ist auf ganz kleine Inseln beschränkt. Bei der mikroskopischen Durchsuchung fanden sich wenig reife rote Blutkörperchen und viele große und kleine Lymphozyten. Megakaryozyten fehlten vollkommen.

Das Krankheitsbild verlief äußerst schwer mit einer Continua von 40 Grad. Im Vordergrund stand eine ungewöhnlich starke hämorrhagische Diathese, die durch nichts zu beeinflussen war. Clauden, Sango Stop und Calcium ließen keine Wirkung erkennen. Nur durch Bluttransfusionen war, wenigstens für kurze Zeit, eine

geringe Blutstillung zu erreichen. Danach setzten die Zahnfleischblutungen und das Nasenbluten mit großer Heftigkeit wieder ein. Bei der Beurteilung des Blutbildes läßt sich ohne weiteres erkennen, daß nicht nur eine schwere Schädigung der Thrombozyten, sondern auch der Leuko- und Erythropoese vorhanden ist. Das rote Blutbild zeigt keinerlei Formen, die auf eine Regenerationsfähigkeit hinweisen. Die Gesamtleukozytenzahl ist extrem herabgesetzt. Im Laufe der Beobachtungszeit verminderte sie sich bis auf 250 Zellen. In der Zusammensetzung des Blutbildes überwiegen die Lymphozyten, während die Granulozyten im Durchschnitt nur 15% aufweisen. Nach Bluttransfusionen und Röntgenbestrahlungen der Röhrenknochen ist eine Einwirkung auf das weiße Blutbild nicht zu erkennen. Auch durch Röntgentiefenbestrahlung einzelner Knochen läßt sich die weitere Verschlechterung nicht aufhalten. Mit dem weiteren Absinken der Leukozytenzahl, besonders aber mit dem Granulozytenschwund ist die Abwehrfähigkeit des Organismus restlos erloschen.

Schwere Anämie, Leukopenie, Thrombopenie und hämorrhagische Diathese mit Hautblutungen, ausgedehnten Schleimhautblutungen, Blutungen ins Cavum uteri und in die Netzhaut.

Klinische Diagnose: Panmyelophthise nach Salvarsanbehandlung.

Eine Milzexstirpation konnte wegen der Schwere des Zustandes nicht vorgenommen werden.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Hauptsymptome der Panmyelophthise sind:

1. Anämie, klinisch gekennzeichnet durch Blässe, hämatologisch vom Charakter der sekundären Anämie ohne jedes Regenerationszeichen.
2. Leukopenie mit fehlender Regeneration der polymorphkernigen Elemente und absoluter Lymphozytose.
3. Thrombopenie.
4. Haut- und Schleimhautblutungen.
5. Fehlen von goldgelber Farbe des Blutserums und kein vermehrter Gallenfarbstoff im Blut.
6. Knochenmarksaplasie histologisch-anatomisch charakterisiert durch das spärliche Vorhandensein oder Fehlen von Zellelementen im Mark und durch das Bestehenbleiben von Fettgewebe in den Röhrenknochen.

Die Behandlung der Benzol-, Salvarsan- und Röntgenaleukie besteht neben symptomatischer Therapie vor allem in Ausschaltung des schädigenden Giftes. In den schweren Fällen und besonders bei der kryptogenetischen Form ist durch die Milzexstirpation manchmal eine Besserung bzw. Heilung zu erzielen, wenn der Krankheitsprozeß nicht zu weit vorgeschritten ist.

Die Grundlage des Leidens ist eine primäre Marklähmung, hervorgerufen durch Benzol, Salvarsan, Radium- und Röntgenstrahlen. Die übrigen Beobachtungen, die in der Literatur zur Aufdeckung der Ätiologiefrage herangezogen wurden, sind zwar von größtem Interesse, doch geben sie leider keine befriedigende Lösung des schwierigen Problems.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Baetzner für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine liebenswürdige Unterstützung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

LITERATURVERZEICHNIS.

Baisch, Alb.: Aleukie nach Polyarthritis. Zeitschrift für Kinderheilkunde. Bd. 45. 1928.

Brocher, J. E. W.: Beitrag zur Panmyelophthise atrophicans und zur Frage der Benzolintoxikation in Druckereien. Zentralblatt für Innere Medizin. Nr. 51. 1929.

Brugsch, H. u. *Gross, F.:* Ergebnisse der Milzexstirpation. Mitteilungen Grenzgeb. Med. u. Chirurg. Nr. 43. 1932.

Bürger: Blutuntersuchungen bei Arbeitern im Röntgenbetriebe. Zentralblatt Gewerbehygiene N. F. 7.

Citron u. *Hirschfeld, H.:* Med. Klinik Nr. 22, S. 805.

Ehrlich: Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarkes. Charité-Annalen Band 13. 1886.

Ellmer: Zur Klinik der Aleukia haemorrhagica. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 8. 1927.

Emanuel, Sv.: Blutung und Blutschädigung nach Salvarsan. Dermatolog. Zeitschrift Nr. 67. 1933.

Engelhardt, W. E.: Chronische Benzolvergiftung. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Bd. 2. 1931.

Espent u. *Salinger:* Veränderungen des Blutbildes bei Kraftfahrern. Deutsch. med. Wochenschrift Nr. 9. 1930.

Frank, E.: Aleukia haemorrhagica. Berliner klin. Wschr. Nr. 37 u. 41. 1915.

Fürst: Röntgenstrahlen und Blutschädigung. Münchener med. Wochenschrift Nr. 13. 1931.

Georgopoulos, Mel.: Zur Ätiologie der Aleukia haemorrhagica u. der Agranulocytose. Deutsch. Archiv für klinische Medizin, Band 170. 1931.

Haberer: Chirurgische Behandlung der Erkrankungen und Verletzungen der Milz. Handbuch d. gesamten Therapie. Band 1.

Hatzky: Zur Frage der akuten Thrombopenie. Fol. haematol. Nr. 42. 1930.

Hegler: Franks Aleukia haemorrhagica. Verhandlungen der deutsch. Gesellschaft für Innere Medizin. 42. Kongreß. 1930.

Hirschfeld: Über einen Fall von schwerer haemorrhag. Diathese mit Knochenmarksatrophie. Folia haematolog. 3. 1906.

Jarecki: Purpura nach Neosalvarsaninjektion. Deutsch Med. Wschr. Nr. 35. 1922.

Johanning: Die haemorrhag. Diathesen. Folia haematolog. Bd. 42. 1930.

Juliusberg: Erkrankungen der blutbildenden Organe nach Salvarsan. Medizin. Klinik. Nr. 42. 1922.

Karitzky: Beitrag zur Panmyelophthise. Centralblatt für Pathologie und patholog. Anatomie. Band 50.

Kiehn: Vergleichende Blutuntersuchungen nach Röntgencastration und vaginaler Uterusexstirpation bei Blutungen. Münchener Med. Wochenschrift Nr. 47. 1923.

Köhler: Aleukie und Agranulozytose. Deutsch. Archiv für Klin. Medizin. Bd. 155. 1927.

Koelsch u. *Lederer:* Blutschädigung durch Berufstätigkeit. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung, Nr. 9. 1932.

Kümmel: Augenveränderungen bei Aleukia haemorrhagica. Archiv für Augenheilkunde Nr. 102. 1930.
Landé-Kalmowsky: Zur Klinik der gewerblichen Berufskrankheiten durch Benzol. Medizin. Klinik 1928.
Leder: Salvarsan und Blutplättchen. Medizin. Klinik. Nr. 41. 1922.
Matoni: Über die Veränderungen des Blutbildes nach Röntgenstrahlen. Münchener Med. Wochenschrift Nr. 24. 1924.
Merkelbach: Salvarsan-Panmyelophthise. Schweizer Med. Wschr. Nr. 24. 1933.
Meyer, Selma u. *Schneider, Alice:* Laufende Blutuntersuchungen bei Benzolarbeitern. Archiv f. Gewerbepathologie u. Gewerbehygiene. Band 4. 1932.
Meyer, S.: Über Blutveränderungen bei gewerblichen Schädigungen. Archiv für Gewerbepathologie. Band 2. 1931.
Moldawski: Über den Einfluß der Berufsarbeit der Radiologen auf die erythropoetische Funktion des Knochenmarkes. Folia haematolog. Bd. 36. 1928.
Mühsam: Indikationen und Technik der Milzexstirpationen. Medizin. Welt Nr. 23. 1932.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1923 und 1931.
Nikolajew u. *Schpara:* Studien über Benzolvergiftung auf den tierischen Organismus. Virchow Archiv 1929.
Orchezowski: Chronische Benzolvergiftung und Knochenmark. Virchow Archiv Nr. 271. 1929.
Paristus: Warnung vor Überdosierung bei Bestrahlung von Fällen von myeloischer Leukaemie. Strahlentherapie Nr. 12. 1921.
Rösler: Zur Pathologie u. Klinik der Aleukia haemorrhagica. Fol. haematolog. Band 44. 1931.
Santesson: Über chron. Vergiftungen mit Steinkohlenteerbenzin. Archiv für Hygiene, Bd. 31. 1897.
Schilling: Über die vorsorgliche Verhütung von Strahlenschädigung. Medizin. Welt Nr. 24. 1932.
Schmidtmann: Experimentelle Untersuchung über die Wirkung kleiner Benzin- und Benzolmengen auf Atmungsorgane und Gesamtorganismus. Klinische Wochenschrift Nr. 45. 1930.
Semenza: Anaemia aplastica e intossicazione arsenobenzolica. Clin. med. ital. N. s. 62. 1931.
Shilowa: Zur Frage der patholog. anatom. Veränderungen bei Benzolvergiftung. Folia haematolog. Nr. 42. 1930.
Sommerfeld: Zur Frage der aplast. Anämie. Klin. Wochenschrift Nr. 34. 1928.
Stern u. *Hartmann:* Über die Merkmale seltener Blutkrankheiten. Klinische Wochenschrift Nr. 26. 1928.
Sternberg: Thrombolytische Purpura u. aplastische Anämie. Deutsche Med. Wochenschrift Nr. 3. 1923.
Gavazzeni u. *Minelli:* Die Autopsie eines Röntgenologen. Strahlentherapie Band 5. 1915.
Vill: Über Haut- und Schleimhautblutungen mit Knochenmarksschädigung und tödlichem Ausgang nach Salvarsan-Kollargolbehandlung bei sec. Syphilis u. Tripper. Münchener Med. Wochenschrift Nr. 52. 1921.
Woronow: Über die Morphologischen Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe unter dem Einflusse des Benzols und dessen Abkömmlinge. Virchow Archiv für Path. Anatomie. Bd. 271. 1929.
Zaccaria: Tod eines Kollegen infolge Röntgenanämie. Zeitschrift für Radiologie. Bd. 14. 1932.

LEBENSLAUF.

Geboren am 30. April 1908 in Westerode (Eichsfeld). Ich besuchte zunächst die Volksschule, dann das humanistische Gymnasium zu Duderstadt, wo ich am 25. Februar 1929 das Abitur machte. Die vorklinischen Semester studierte ich in Bonn, München, Königsberg, und bestand dort Ende des Wintersemesters 1931/1932 mein Physikum. Die klinischen Semester verbrachte ich in Berlin und Düsseldorf, wo ich im Frühjahr 1935 mein Staatsexamen machte. Als Medizinalpraktikant war ich in der Chirurgischen Klinik und 2. Inneren Klinik des Robert-Koch-Krankenhauses, Berlin. Am 1. August erhielt ich meine Approbation als praktischer Arzt.

Ewald Ausmeier.